

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/005290 A1 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/53 // (C07D 487/04, 253:00, 235:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006661

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2003 (25.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 605.2 8. Juli 2002 (08.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Maria (Erbin
des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929
Wermelskirchen (DE).

(72) Erfinder: NIEWÖHNER, Ulrich (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENDRIX, Mar-
tin [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE).
BRÜCKNER, David [DE/DE]; Fischerstr. 15, 45128
Essen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld
53, 51427 Bergisch Gladbach (DE). GERLACH, Irene
[DE/DE]; Kronenburger Str. 15, 50935 Köln (DE). HINZ,
Volker [DE/DE]; Oldenburger Str. 76, 50737 Köln (DE).
KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damäskeweg 49, 42113
Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Star-
garder Str. 8, 51491 Overath (DE). SCHAUSS, Dagmar
[DE/DE]; Mittelstr. 36, 42697 Solingen (DE). SCHLEM-
MER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113
Wuppertal (DE). TERSTEEGEN, Adrian [DE/DE]; Flo-
rastr. 32, 42553 Velbert (DE). YALKINOGLU, Özkan
[DE/DE]; Rückertweg 26, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

6A 36079

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINE

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted imidazotriazines, to methods for the production thereof, and to their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of cancer and neurodegenerative diseases, particularly Parkinson's disease and schizophrenia.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinson'schen Krankheit und von Schizophrenie.

WO 2004/005290 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte Imidazotriazine

Die Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinson'schen Krankheit und von Schizophrenie.

Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. *Mol. Pharmacol.* 1994, 399-405; PDE 8 - 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 3702-3707).

Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hodengewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

Die Parkinson'sche Krankheit ist eine chronisch progressive, neurodegenerative Erkrankung, die durch den Verlust dopaminerger Neurone der *Substantia nigra* gekennzeichnet ist. Die dadurch verursachten massiven Störungen der dopaminergen Neurotransmission führen zu einer schwerwiegenden Fehlfunktion des Bewegungskontrollierenden extrapyramidalen Systems. Die Hauptcharakteristika früher Anzeichen und der Symptome der Parkinson'schen Erkrankung sind Ruhetremor, Verlangsamung von Bewegungen, Muskelsteifheit und instabile Körperhaltung.

Die derzeitigen Medikationen der Parkinson'schen Erkrankung sind rein symptomatischer Natur, wobei die Substitutionstherapie mit L-Dopa die am häufigsten angewandte Therapieform darstellt. Weder präventive, noch restorative Therapien sind derzeit verfügbar (Mendis et al., *Can. J. Neurol. Sci.* 1999, 26, 89-103).

5

Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronisch, progressive neurologische Störung, die einer breiteren Klassifikation neurologischer Erkrankungen angehört, die als Parkinsonismus bezeichnet werden. Sie ist klinisch definiert durch das Auftreten zumindest zweier der vier kardinalen Symptome: 10 Bradykinesie, Ruhetremor, Muskelsteifheit und Haltungs- und Bewegungsstörungen. Pathologisch ist die idiopathische Form der Parkinson'schen Erkrankung durch den Verlust pigmentierter Nervenzellen, insbesondere im Bereich der Substantia nigra des Gehirns, charakterisiert. Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung macht ca. 75 % aller Parkinsonismus-Erkrankungen aus. Die übrigen 25 % der Fälle werden als 15 atypischer Parkinsonismus bezeichnet und umfassen Krankheitsbilder wie Multiple System Atrophie, Striatonigrale Degeneration oder Vaskulären Parkinsonismus.

Schizophrenie ist eine chronische psychiatrische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch Psychosen, sogenannte "negative Symptome" wie Apathie und soziale Zurückgezogenheit, subtile kognitive Defizite und fehlende Krankheitseinsicht. Die 20 Ätiologie und die genaue Pathophysiologie der Schizophrenie und verwandter schizoaffectiver Störungen ist auch heute noch nicht genau bekannt (Kurachi, *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003, 57, 3-15; Lewis und Levitt, *Ann. Rev. Neurosci.* 2002, 25, 409-432). Bei Postmortem-Untersuchungen im Gehirn schizophrener 25 Individuen fanden sich abnorme Zellverteilungen in verschiedenen Hirnregionen und in Neuroimaging-Studien zeigten sich bei Schizophrenie-Patienten veränderte Gehirnaktivierungsmuster (Goff et al., *Med. Clin. N. Am.* 2001, 85, 663-689). Es gibt Hinweise, dass cGMP in die Pathogenese von Psychosen involviert sein könnte. So berichteten Gattaz und Mitarbeiter (Gattaz et al., *Br. J. Psychiatry* 1983, 142, 30 288-291), dass die Spiegel von cGMP in der Zerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patienten verändert sind. Außerdem wurde gezeigt, dass die Gabe des klassischen

Antipsychotikums Haloperidol den cGMP-Gehalt der Zerebrospinalflüssigkeit erhöht
(Gattaz et al., *Biol. Psychiatry* 1984, 19, 1229-35).

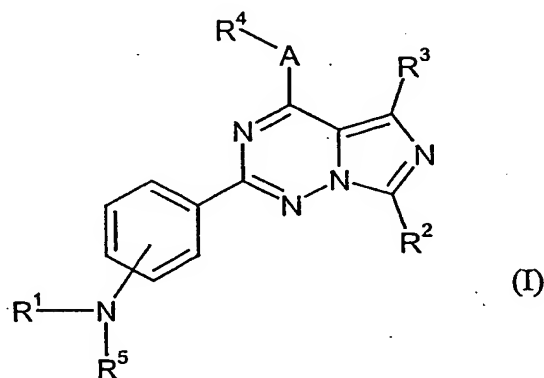
Obwohl die Details der neuroanatomischen Basis schizophrener Störungen immer
5 noch Gegenstand der medizinischen Forschung sind, konnte gezeigt werden, dass
unter anderem die Basalganglien eine wichtige Rolle bei diesen Erkrankungen
spielen (z.B. Shenton et al., *Schizophr. Res.* 2001, 49, 1- 52).

Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazini-
10 nen ist aus *Synthesis* 1989, 843-847 bekannt.

In US 3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren
mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem
Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

15 EP-A 1 250 923 beschreibt die Verwendung von selektiven PDE10 Inhibitoren, wie
z.B. Papaverin, zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems,
wie z.B. der Parkinson'schen Krankheit.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



in welcher

R¹ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁵ Wasserstoff, Formyl, C₁-C₆-Alkyl, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl oder (3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkylamino und ein mit bis zu 3 C₁-C₃-Alkyl-Substituenten substituiertes 3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl - substituiert sein kann,

oder

R¹ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino - substituiert sein kann,

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

R³ Methyl,

A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁶R⁷ - substituiert sein kann,

worin

5 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl stehen, bedeuten,

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomere oder Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

15 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin,

30

Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

15 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 C₁-C₆-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, n-Hexyl-i-pentylamino.

25 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30 (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Nicht-limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.

5 (3 bis 8-gliedriges Cycloalkyl)carbonyl steht für monocyclisches über eine Carbonyl-Gruppe gebundenes Cycloalkyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl und Cycloheptylcarbonyl.

10 (3 bis 8-gliedriges Heterocycl)carbonyl steht für ein über eine Carbonyl-Gruppe gebundenes Heterocycl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-3-ylcarbonyl, Pyrrolinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl und Perhydroazepinylcarbonyl.

15 C₁-C₆-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

20 C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

25 C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

30 3 bis 8-gliedriges Heterocycl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen Rest mit in der Regel 4

bis 8, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu
5 zwei Heteroringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

5 bis 8-gliedriger Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N
10 und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5- bis 7-gliedriges, monocyclisches gesättigtes Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

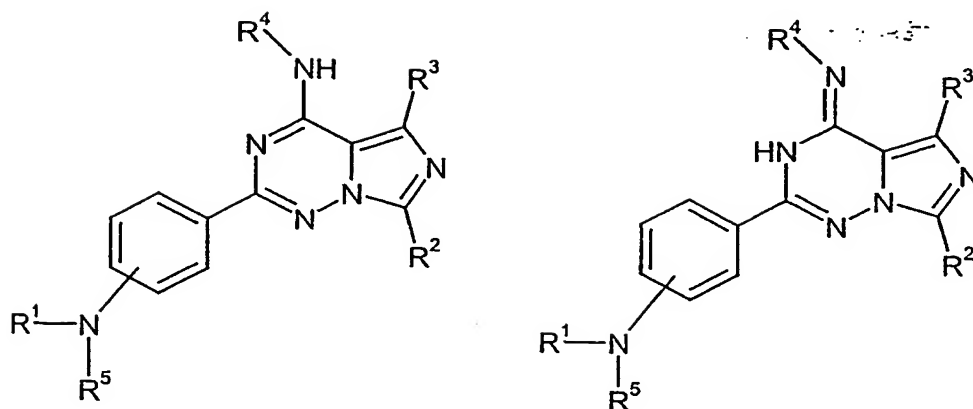
20

C₃-C₄-Cycloalkyl steht für monocyclisches Cycloalkyl, wie z. B. Cyclopropyl und Cyclobutyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert
25 sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt wird:

30



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R¹ Wasserstoff,

10 R⁵ Wasserstoff, (C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl oder (C₁-C₃-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,

R² C₁-C₆-Alkyl,

15 R³ Methyl,

A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

20

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert sein kann, bedeuten

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R⁵ Wasserstoff, (C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocyclyl)-carbonyl oder (C₁-C₃-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino, monosubstituiert sein kann, bedeutet und

10

R¹, R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben.

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R² C₁-C₆-Alkyl bedeutet, und

20

R¹, R⁵, R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

25 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R⁴ Phenyl, das mit 1 bis 3 (C₁-C₆)-Alkoxy-Resten substituiert sein kann, bedeutet, und

30

R^1 , R^5 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^4 3,4,5-Trimethoxyphenyl bedeutet, und

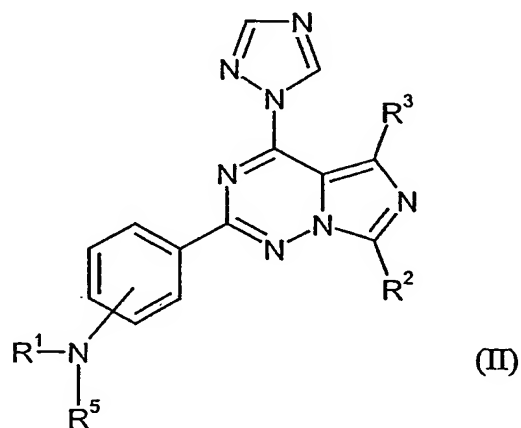
10

R^1 , R^5 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen durch Umsetzung von

15

[A] Verbindungen der Formel (II),

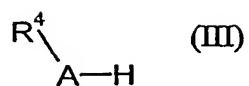


in welcher

20

R^1 , R^5 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III),



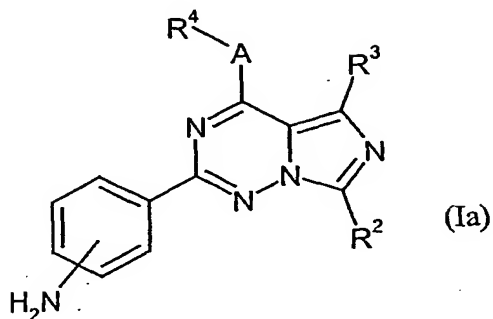
in welcher

5

R^4 und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

10 [B] Verbindungen der Formel (Ia),

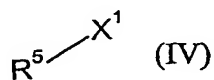


in welcher

15

R^2 , R^3 , R^4 und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (IV),



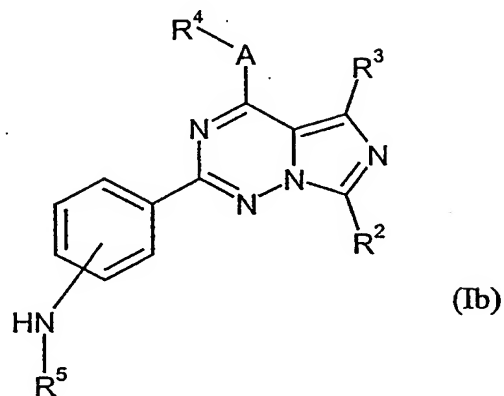
20

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel (Ib),



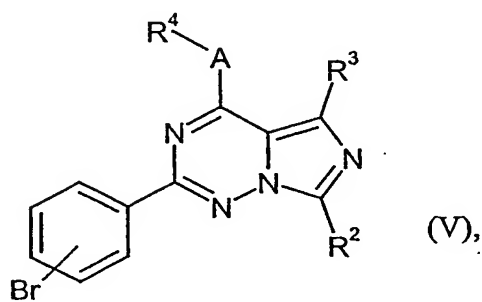
5

in welcher

R⁵, R², R³, R⁴ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10 oder

[C] Verbindungen der Formel

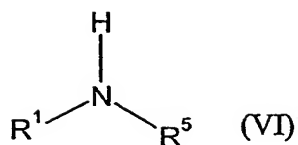


15

in welcher

R², R³, R⁴ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VI),



in welcher

5

R^1 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen

10

und einer weiteren Umsetzung der resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze.

15

Die Umsetzung nach Verfahren [A] kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und Hilfsreagenzien, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 120°C bei Normaldruck oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze erfolgen.

Hilfsreagenzien sind beispielsweise Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin, oder/und Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4.

20

Die Umsetzung nach Verfahren [B] kann, falls X^1 für Halogen steht, im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

25

Falls X^1 für Hydroxy steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie
5 Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen Verbindungen.
15

Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.
20

Inerte Lösungsmittel für Verfahren [A] und [B] sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, oder
25 Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Nitroalkane wie Nitromethan, oder Carbonsäureester wie Ethylacetat, N-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, oder Ketone wie Aceton, 2-Butanon, oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt für das Verfahren [A] sind Pyridin, Glykoldi-
30

methylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid und bevorzugt für das Verfahren [B], falls X^1 für Halogen steht, sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid und, falls X^1 für Hydroxy steht, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

5

Basen für Verfahren [A] und [B] sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin, oder DBU. Bevorzugt für das Verfahren [A] sind Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU, und bevorzugt für das Verfahren [B], falls X^1 für Halogen steht, ist Triethylamin.

15

Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von Katalysatoren, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50 bis 150°C zum bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, bevorzugt ist Toluol.

25

Basen sind beispielsweise Alkalialkoholate wie Kalium-tert.-butylat oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat.

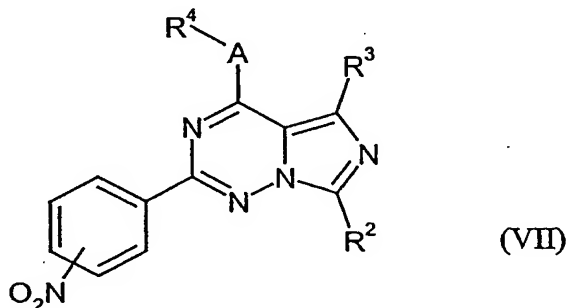
30

Katalysatoren sind Palladiumkomplexe, die präformiert eingesetzt oder in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle, wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) oder Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin (BINAP) als Phosphinligand.

Die Verbindungen (III), (IV) und (VI) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 5 Die Verbindungen (V) lassen sich unter Verwendung der entsprechenden Edukte analog Verfahren [A] herstellen.

Zur Herstellung der Verbindungen (Ia) kann man Verbindungen der Formel (VII),



10

in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 15 mit Reduktionsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, wie Palladium auf Aktivkohle, umsetzen.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 150°C bei Normaldruck bis 3 bar.

20

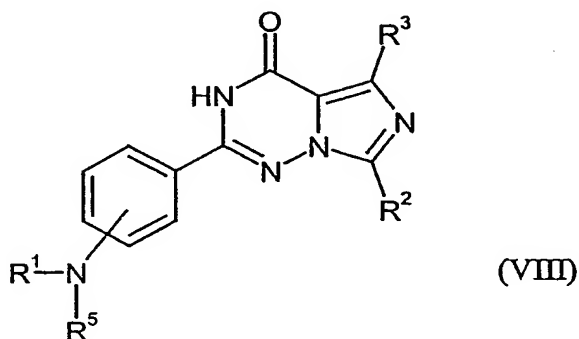
Reduktionsmittel sind beispielsweise Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Wasserstoff oder Zinndichlorid.

- 25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylenglykol-dimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol

oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, Heteroaromaten wie Pyridin, bevorzugt sind Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder (bei Verwendung von Zinndichlorid) Dimethylformamid.

Verbindungen (VII) lassen sich unter Verwendung der entsprechenden Edukte analog Verfahren [A] herstellen.

Zur Herstellung der Verbindungen (II) kann man Verbindungen der Formel (VIII),



in welcher

R^1 , R^5 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

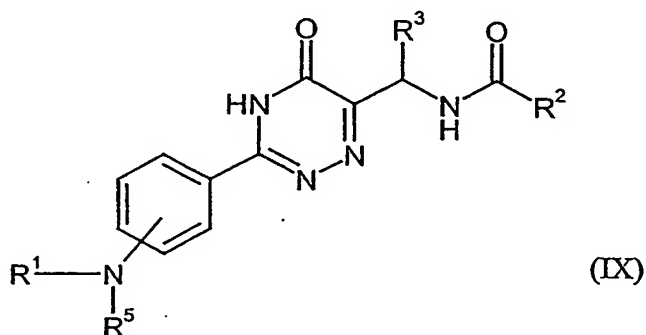
mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid, umsetzen.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 20°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2935).

Für die Umsetzung können die inerten Lösungsmittel der für Verfahren [A] und [B] genannten Art verwendet werden; bevorzugt sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril.

- 5 Als Basen könne die für Verfahren [A] und [B] empfohlenen verwendet werden; bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin.

Zur Herstellung der Verbindungen (VIII) kann man Verbindungen der Formel (IX),



10

in welcher

R^1 , R^5 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

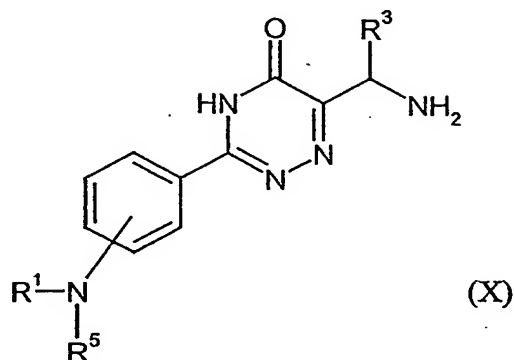
- 15 mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid umsetzen.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in
20 einem Temperaturbereich von 40 bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Charles et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1980, 1139).

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan.

25

Zur Herstellung der Verbindungen (IX) kann man Verbindungen der Formel (X),



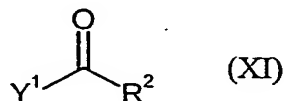
5 oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze,

in welcher

R^1 , R^5 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

mit Verbindungen der Formel (XI),



15

in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Y^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht, umsetzen.

20

Falls Y^1 für Halogen steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

- 5 Geeignete Basen sind die für die Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Triethylamin.

- 10 Falls Y¹ für Hydroxy steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

- 15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten; bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

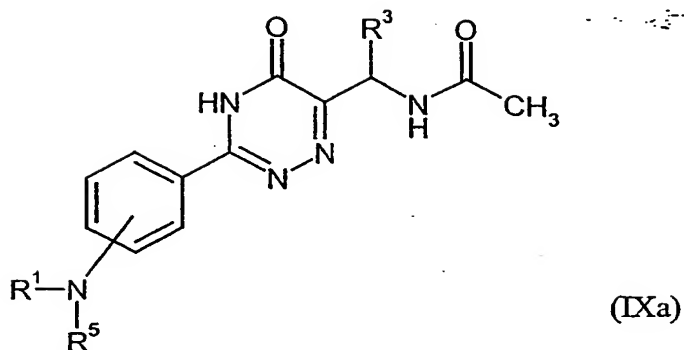
- Geeignete Kondensationsmittel sind die für Verfahren [B] empfohlenen oder Mischungen aus diesen.

- 20 Als Basen eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten.

- Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.

- 25 Die Verbindungen (XI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (X) kann man Verbindungen der Formel (IXa),



in welcher

R^1 , R^5 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

mit einer Säure umsetzen.

Die Umsetzung kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C bei Normaldruck erfolgen.

10

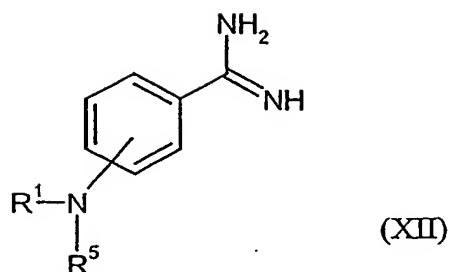
Als inerte Lösungsmittel können die für die Reduktion von (VII) geeigneten verwendet werden; bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

15

Säuren sind beispielsweise Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemische, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser; besonders bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser.

20

In einem weiteren Verfahren kann man zur Herstellung der Verbindungen (IX) Verbindungen der Formel (XII),

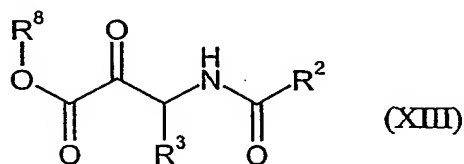


oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,

5 in welcher R^1 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

in der ersten Stufe mit Hydrazin,

10 und das daraus resultierende Reaktionsprodukt in einer zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel (XIII),



in welcher

15 R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, und

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht, umsetzen.

20 Die Umsetzung der ersten Stufe kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck (vgl. z.B. K. M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583) erfolgen.

Die Umsetzung der zweiten Stufe kann im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen.

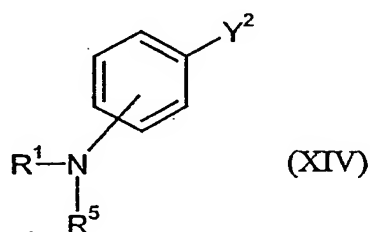
Inerte Lösungsmittel für die Umsetzungen der ersten und der zweiten Stufe sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Amide wie Dimethylformamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

Die Verbindungen (IXa) können unter Verwendung von Verbindungen (XII) und Verbindungen (XIII),

in welcher R^2 für Methyl steht,

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen (IX) hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (XII) kann man Verbindungen der Formel (XIV),



in welcher

R^1 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Y^2 für Cyano oder Methoxycarbonyl steht,

- falls Y^2 für Cyano steht - mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven, oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether (vgl. R.T. Boéré, et al., *J. Organomet. Chem.* 1987, 331, 161-167)

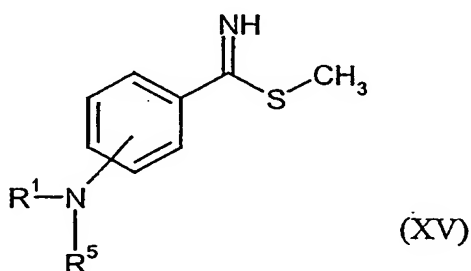
- falls Y^2 für Methoxycarbonyl steht - mit Trimethylaluminium in einem Kohlenwasserstoff, z. B. Hexan und mit Ammoniumchlorid umsetzen.

5 Falls Y^2 für Methoxycarbonyl steht, kann die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von zunächst bei -20°C und anschließend bei 20°C bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. R.S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969-1972) erfolgen.

10 Als inerte Lösungsmittel können die für die Verfahren [A] und [B] geeigneten verwendet werden, bevorzugt Toluol.

Die Verbindungen (XIV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

15 Anstelle von Verbindungen (XII) können auch Verbindungen der Formel (XV),



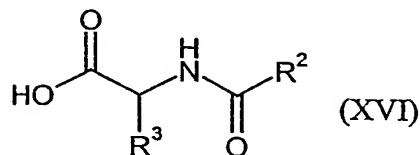
in welcher

20 R^1 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

eingesetzt werden, die nach K. M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583 hergestellt werden können.

25 Die Verbindungen (XV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (XIII) kann man Verbindungen der Formel (XVI),

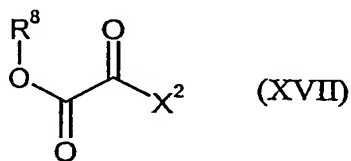


5 in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (XVII),

10



in welcher

R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

15

X^2 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umsetzen.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Charles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1139).

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Diethylether.

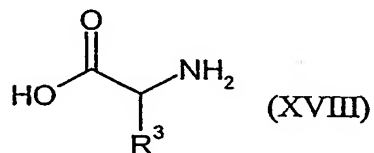
25

Geeignete Basen sind die für die analog der in Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Pyridin, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid, Piperidin oder Triethylamin.

- 5 Die Verbindungen (XVII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (XVI) kann man Verbindungen der Formel (XVIII),

10

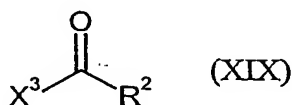


in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15

mit Verbindungen der Formel (XIX),



in welcher

20

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^3 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umsetzen.

25

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis 50°C bei Normaldruck.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die für die Verfahren [A] und [B] genannten, bevorzugt Methylenchlorid.

- 5 Geeignete Basen umfassen die für die Verfahren [A] und [B] empfohlenen, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in wässriger Lösung.

Die Verbindungen (XVIII) und (XIX) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10

Für die Synthesen von Zwischenstufen Verbindungen (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A 1 092 719 beschriebenen Methoden Verwendung.

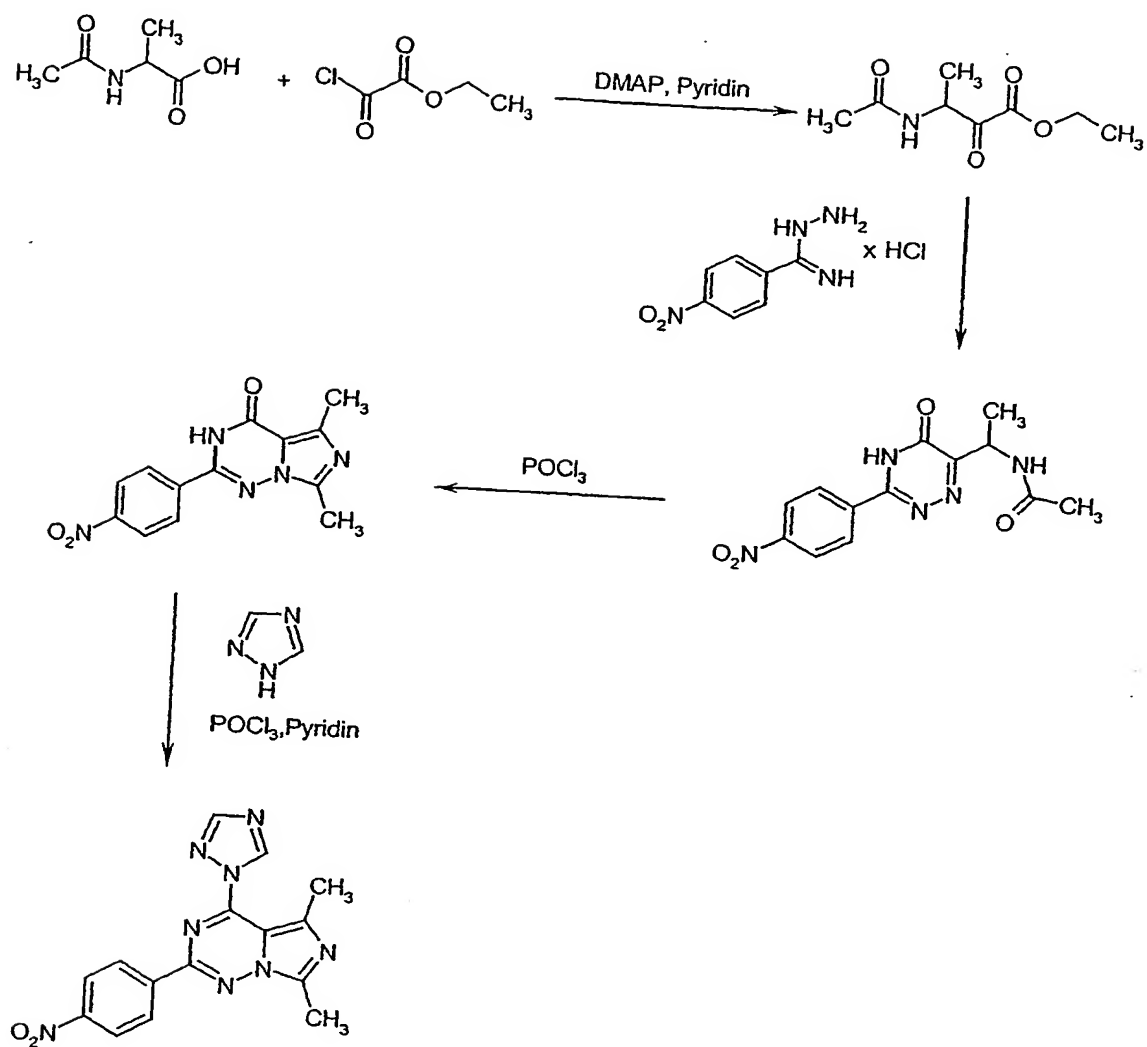
15

Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen mit geeigneten, Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z. B. T. W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

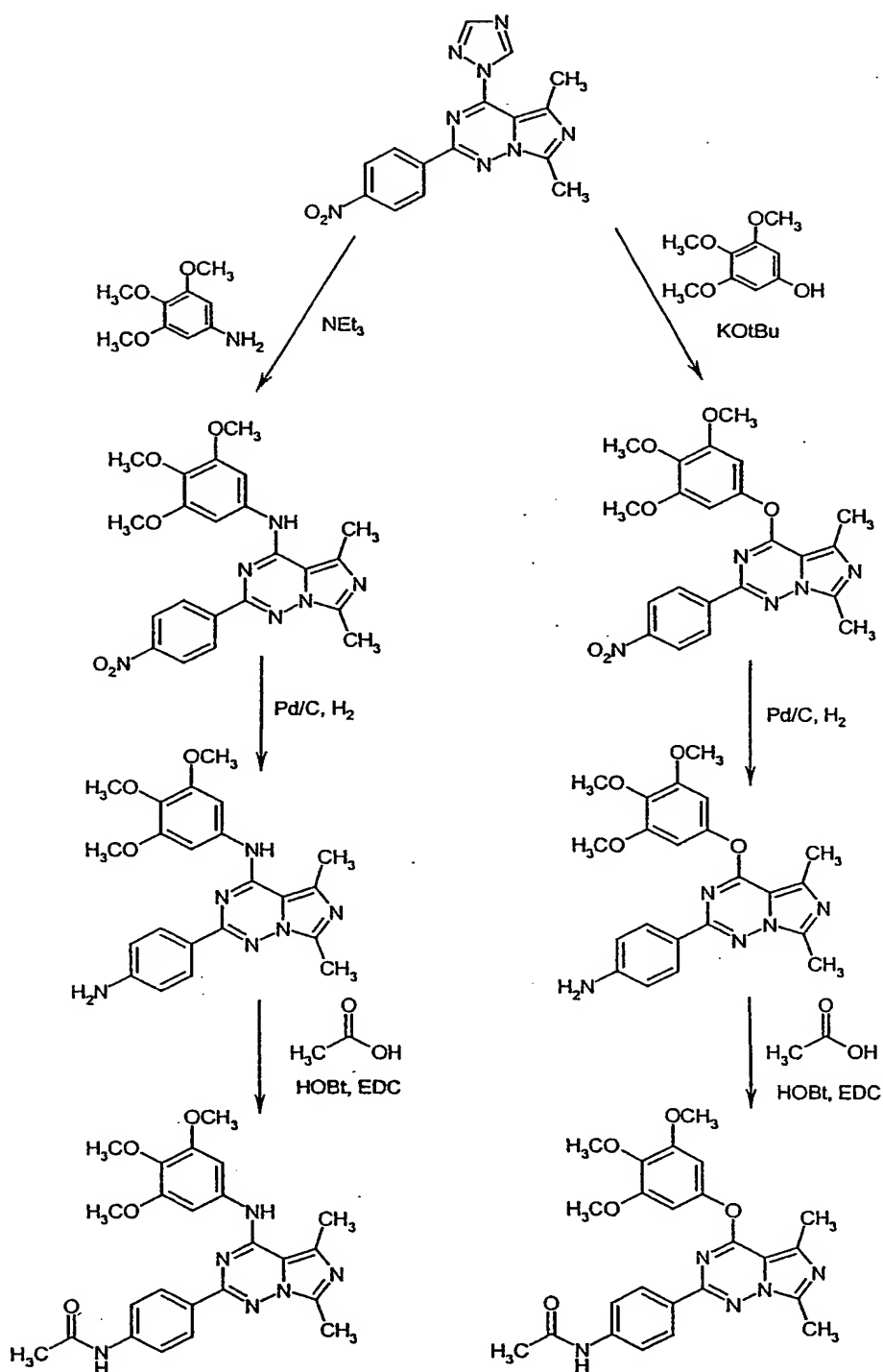
20

Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Medikamente in der Behandlung von Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

- 5 Es konnte erstmals eine selektive PDE 10A-Inhibition in Tiermodellen gezeigt werden, die einen Zusammenhang zwischen PDE 10A-Inhibitoren und der Parkinson'sche Krankheit herstellt.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinson'schen Erkrankung, insbesondere von idiopathischer Parkinson'scher Erkrankung, und von Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren, sowie zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

- 15 Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronisch, progressive neurologische Störung, die einer breiteren Klassifikation neurologischer Erkrankungen angehört, die als Parkinsonismus bezeichnet werden. Sie ist klinisch definiert durch das Auftreten zumindest zweier der vier kardinalen Symptome: Bradykinesie, Ruhetremor, Muskelsteifheit und Haltungs- und Bewegungsstörungen. Pathologisch ist die
20 idiopathische Form der Parkinson'schen Erkrankung durch den Verlust pigmentierter Nervenzellen, insbesondere im Bereich der Substantia nigra des Gehirns, charakterisiert. Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung macht ca. 75 % aller Parkinsonismus-Erkrankungen aus. Die übrigen 25 % der Fälle werden als atypischer Parkinsonismus bezeichnet und umfassen Krankheitsbilder wie Multiple System Atrophie,
25 Striatonigrale Degeneration oder Vaskulären Parkinsonismus.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl
benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung.
30 Weitere Beispiele für Tumore sind Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder

5 Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es primäre und sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden werden. Sekundäre Tumore haben sich durch Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

10 Eine abnorme Funktion der Basalganglien ist nicht nur für Psychosen, Schizophrenie und verwandte schizoaffektive Störungen relevant, sondern spielt auch eine Rolle für andere neuropsychiatrische Veränderungen wie Depression (Kapur, *Biol. Psychiatr.* 1992, 32, 1-17; Lafer, et al., *Psychiatr. Clin. North. Am.* 1997, 20, 855-896) und Angsterkrankungen (Jetty, et al., *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2001, 24, 75-97).

15 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von weiteren Krankheiten die durch Beeinflussung der cGMP-Spiegel und/oder der cAMP-Spiegel therapiert werden können, wie Demenz, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Frontallappendegeneration, Lewy-Body-Demenz, vaskuläre Demenz, Attention-Deficit-Syndrome, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, affektive Erkrankungen, Psychosen, Neurosen, Manie
20 oder manisch-depressive Erkrankungen, Morbus Pick, Schmerz und Epilepsie.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden
25 biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests:**Inhibition der PDE 10A**

- 5 PDE 10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac™ Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10 % Glycerin
- 10 plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.
- 15 Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta,
- 20 GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE 10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70 % des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2 % BSA). Das Substrat,
- 25 [5',8-³H] Adenosin-3',5'-cyclic-phosphat (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei 20°C inkubiert und die
- 30 Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.)

gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei 20°C stengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen mögen folgende Beispiele zeigen:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
2	37
9	30
11	43
12	8
13	5
15	6

Inhibition der PDEs 1 – 5, 7 – 9 und 11

Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* **1996** 271, 796-806), PDE 2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* **1997** 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* **1996** 36, 476-485), PDE 4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene* **1993** 129, 239-247), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* **1998** 216, 139-147), PDE 7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000** 97, 472-476), PDE 8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998** 246, 570-577), PDE 9A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002606, Fisher et al. *J. Biol. Chem.* **1998** 273, 15559-15564), PDE 11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953,

Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2000 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, PDE
5 7B, PDE 8A und PDE 11A wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen
Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an
rekombinanter PDE 1C, PDE 2A, PDE5A und PDE 9A wird das Protokoll wie folgt
angepaßt: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin (10^{-7} M) und CaCl_2 (3 mM) zum
Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP (1 μM)
10 stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A und
PDE 9A wird als Substrat [$8\text{-}^3\text{H}$] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway,
NJ) eingesetzt.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der
15 Parkinson'schen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Haloperidol-Katalepsie der Ratte

Das Neuroleptikum Haloperidol ist ein hochaffiner Antagonist am Dopamin D2-
20 Rezeptor. Bei Menschen und Tieren bewirkt die Gabe einer höheren Dosis
Haloperidol eine transiente Blockade der dopaminergen Neurotransmission. Diese
Blockade führt zu einer Störung der extrapyramidalen Motorik, der sogenannten
Katalepsie, bei der eine vorgegebene Haltung länger beibehalten wird als normal. Die
durch Neuroleptika induzierte Katalepsie bei Tieren wird allgemein als Modell für
25 die Bewegungsarmut und Rigidität bei Parkinson-Patienten angesehen (Elliott et al.,
J Neural Transm [P-D Sect] 1990;2:79-89). Die Zeit, die ein Tier benötigt, um eine
vorgegebene Position zu verändern, wird als Index für den Grad der Katalepsie
verwendet (Sanberg et al., *Behav. Neurosci.* 1988;102:748-59).

30 In den Katalepsie-Experimenten werden männliche Ratten zufällig auf Gruppen
verteilt, denen entweder Vehikel oder unterschiedliche Dosierungen der zu testenden

Verbindungen appliziert werden. Jede Ratte erhält eine intraperitoneale Injektion von 1.5mg/kg Haloperidol. Das kataleptische Verhalten der Tiere wird 120 min nach der Haloperidol-Gabe registriert. Die zu prüfenden Verbindungen werden den Ratten in einem solchen zeitlichen Abstand vor dem Katalepsietest appliziert, dass zum Zeitpunkt des Verhaltenstests die maximale Plasmakonzentration erreicht ist.

Für die Messung des kataleptischen Verhaltens wird das Tier mit beiden Vorderpfoten auf einen Holzblock von 9 x 5.5 x 5.5 cm Höhe x Tiefe x Breite gelegt. Die Zeit, die ein Tier benötigt, um beide Pfoten vom Holzblock zu nehmen, wird als Katalepsie-Dauer registriert. Nach 180 sec werden die Tiere vom Block genommen.

6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 - 200 g) unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben - sofern sie sich nicht in einem Experiment befinden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethylimipramin-Hydrochlorid (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert.

Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA-Hydrobromid (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01 %ige Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wird langsam injiziert (1 µl/min). Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, 2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde
5 die Injektionsnadel noch 5 Minuten *in situ* belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem
10 Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige gebracht, wo sie Futter und Wasser *ad libidum* erhielten.

In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum
Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

15 Solcherart 6-OHDA-lädierte Tiere werden auf verschiedene Behandlungsgruppen verteilt, die entweder Vehikel oder verschiedene Dosierungen der zu untersuchenden Verbindung erhalten. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Gruppe scheinlädierter Tiere (statt 6-OHDA wird 0.9 %ige Natriumchlorid-Lösung in Wasser injiziert)
20 mitgeführt.

Die aus der Läsion resultierenden motorischen Ausfälle werden mit den folgenden Tests, wie in der jeweiligen Literatur beschrieben, quantifiziert:

25 a) **Staircase Test (Koordinations-Test der Vorderpfoten):**

Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):

5 Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten:

10 Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schizophrenie kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

15 Katalepsie-Test an Ratten

Die Wirkung von Prüfsubstanzen auf die Funktion der Basalganglien lässt sich im Tiermodell mit dem sogenannten Katalepsie-Test an Ratten untersuchen (Sanberg et al., *Behav. Neurosci.* 1988, 102, 748-759). Katalepsie ist das Verharren in einer bestimmten Körperposition, begleitet von erhöhtem Muskeltonus. Wenn ein normales Tier in eine ungewöhnliche Position gebracht wird, verändert es seine Körperhaltung innerhalb weniger Sekunden, ein kataleptisches Tier verharrt dagegen über längere Zeit in der aufgezwängten Haltung. Die Zeitspanne die bis zur Korrektur einer aufgezwungenen Position vergeht, kann als Maß für die Katalepsieintensität verwendet werden. Auch das Antipsychotikum Haloperidol löst in ausreichend hoher Dosierung kataleptisches Verhalten aus (z.B. Chartoff et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 291, 531-537). In EP-A 1 250 923 ist beschrieben, dass der selektive PDE10 Inhibitor Papaverin eine Potenzierung der Haloperidol-Katalepsie auslöst.

30 Die Wirkung der selektiven PDE10 Inhibitoren wird in dem genannten Tiermodell untersucht. Eine niedrige Dosis Haloperidol (0,3mg/kg s.c.) wird 30 min vor dem

Katalepsie-Test alleine gegeben oder zusammen mit der Verbindung verabreicht. Um das kataleptische Verhalten zu messen, werden beide Vorderpfoten der Ratte auf einem Holzblock von 9 cm Höhe und 5.5 cm Breite x 5.5 cm Tiefe gelegt. Die Zeit, die vergeht bis ein Tier seine Vorderpfote vom Block wieder herunterzieht, wird als
5 Katalepsiedauer registriert. Alle Ratten werden nach spätestens 60 Sekunden vom Holzblock genommen. Die erhobenen Daten jeder Behandlungsgruppe (jeweils 10 Tiere) werden mittels Varianzanalyse (ANOVA) statistisch analysiert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen über-
10 führt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den ange-
15 gegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emul-
20 gierungsmitteln und/oder Dispergierungsmitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-
lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhala-
25 tion über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung
30 wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.

5 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10 Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

abs.	absolut
aq.	wässrig
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Bovine Serum Albumin
cGMP	cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EDTA	Ethylenediamine-tetra-acetic acid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
Eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat

HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluss
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	20°C
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnt
wäßr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

HPLC und LC-MS-Methoden:**Methode 1 (HPLC)**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent: A = 5 ml HClO₄/l H₂O, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion UV 210 nm.

Methode 2 (LC-MS)

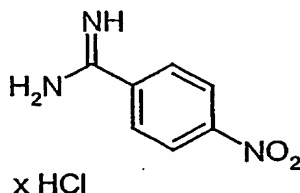
Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 4.0 min 10 % A \rightarrow 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 4.0 min 10 % A \rightarrow 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

4-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



21.40 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihälskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in 200 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und auf 0°C gekühlt. 400 mmol Trimethylaluminium (200 ml 2 M Lösung in Hexan) werden zugetropft, und der Ansatz wird bei 20°C gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 2 Stunden). Zu der Mischung werden anschließend 19.75 g (133 mmol) 4-Nitrobenzonitril gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 80°C gerührt.

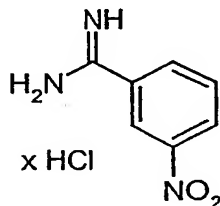
Nach dem Abkühlen auf 0°C wird die Mischung tropfenweise mit 250 ml Methanol versetzt und bei 20°C kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand gut mit Methanol ausgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol 10/1 aufgeschlämmt. Der unlösliche Feststoff bestehend aus Ammoniumchlorid wird abgesaugt, das Filtrat erneut eingeeengt und das Produkt als Feststoff erhalten.

Gesamtausbeute: 19.53 g (73 d. Th.)

MS (DCI): $m/z = 183$ ($M + \text{NH}_4\text{-HCl}$)⁺.

Beispiel 2A

3-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



7.22 g (135 mmol) Ammoniumchlorid werden analog Beispiel 1A mit 135 mmol Trimethylaluminium (67.5 ml 2 M Lösung in Hexan) und 10 g (67.51 mmol) 3-Nitrobenzonitril umgesetzt.

Gesamtausbeute: 9.7 g (71% d. Th.)

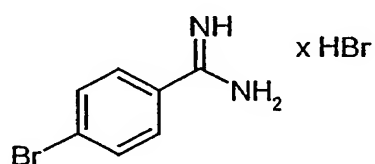
HPLC (Methode 1): $R_t = 1.57$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 166$ ($M+H-HCl$)⁺.

5

Beispiel 3A

4-Brombenzoxycarboximidamid-Hydrobromid



10

Im Autoklaven werden 4-Brombenzonitril (36.4 g, 0.2 mol), Ammoniumbromid (39.2 g, 0.4 mol) und Ammoniak-Gas (34.0 g, 2 mol) unter Eigendruck 9 h auf 140-150°C erhitzt. Der Autoklaveninhalt wird eingeeengt und mit Ethanol ausgerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und erneut mit Ethanol ausgerührt. Die Extrakte werden vereinigt und auf ca. 100 ml konzentriert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

15

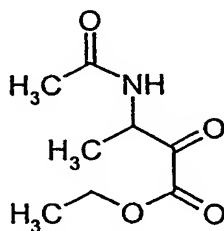
Ausbeute 21.4 g (38 % d. Th.)

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.75$ (d, 2H), 7.87 (d, 2H) 9.10 (s, 3H).

Beispiel 4A

Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat

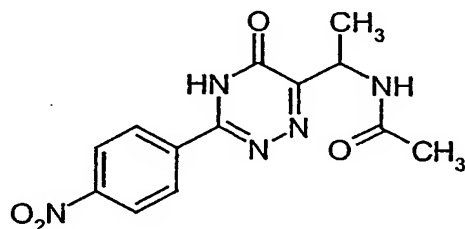


25

N-Acetyl-alanin (4.92 g, 37.5 mmol), 9.10 ml Pyridin und 150 mg DMAP werden in 200 ml THF gelöst, und die Lösung wird zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8.6 ml (10.5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft; nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst und weiter umgesetzt.

Beispiel 5 A

N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



Zu 24.50 g (121.5 mmol) 4-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 1A werden in 250 ml Ethanol werden 7.30 g (7.09 ml, 145.82 mmol) Hydrazinhydrat getropft. Der Ansatz wird eine Stunde bei 20°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 34.12 g (182.28 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A in Ethanol zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat, anschließend Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 14.80 g (40 % d. Th.).

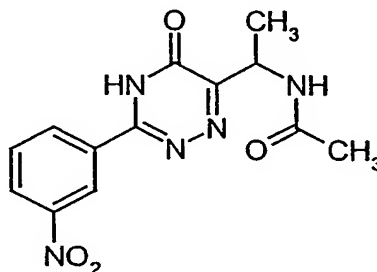
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.11$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.49$ (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 5.23 (q, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.41 (d, 2H) beide NHs nicht zu sehen.

5 **Beispiel 6 A**

N-{1-[3-(3-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



10 Zu 9.70 g (48.11 mmol) 3-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 2A in 200 ml Ethanol werden 2.89 g (2.81 ml, 57.73 mmol) Hydrazinhydrat getropft. Der Ansatz wird eine Stunde bei 20°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 13.51 g (72.17 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A in Ethanol zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand
15 flashchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat, anschließend Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.93 g (13 % d. Th.).

20

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.07$ min.

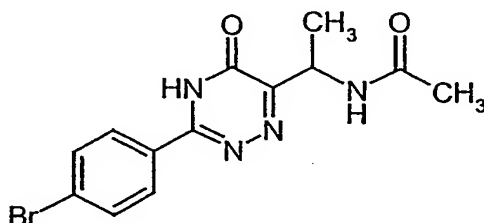
MS (ESIpos): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.49$ (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 5.21 (q, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.93 (s, 1H) beide NHs nicht zu sehen.

25

Beispiel 7A

N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Zu 4-Brombenzoldicarboximidamid-Hydrobromid aus Beispiel 3A (11.8 g) in 150 ml Ethanol werden 3.50 ml Hydrazinhydrat (3.60 g, 27.5 mmol) gegeben, und der Ansatz wird 1 h gerührt. Nach dieser Zeit wird Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A (16.8 g) in 76 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h bei 10 80°C Badtemperatur, anschließend über Nacht bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 4.58 g (15 % d. Th.)

15

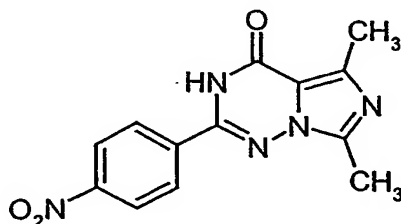
MS (ESI): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.54$ (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.26-5.41 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

20

Beispiel 8A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Eine Lösung aus 13.76 g (8.13 mmol) N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 5A in 150 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eisbadkühlung mit 20.87 g (12.69 ml 136.11 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1-50:1) gereinigt.

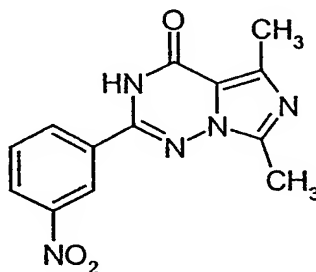
Ausbeute: 10.6 g (82 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 286$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

15 Beispiel 9A

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Eine Lösung von 1.93 g (6.36 mmol) N-{1-[3-(3-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 6A in 1,2-Dichlorethan wird mit 2.93 g (1.78 ml, 19.09 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 3 h bei 95°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit ein paar Tropfen wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 100:1-50:1-30:1-20:1) gereinigt.

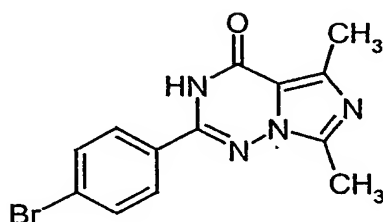
Ausbeute: 1.46 g (80 % d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.47$ min.

5 MS (ESI): $m/z = 286$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 10A

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



10

Eine Lösung von 10.0 g (29.66 mmol) N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl} aus Beispiel 7A in 340 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 13.64 g (8.30 ml 88.98 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 15 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Die Kristalle werden mit 150 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung 1 h verrührt, anschließend mit 100 ml Wasser verdünnt. Nach 30 min wird der Feststoff abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und mit Petrolether nachgewaschen.

20

Ausbeute: 9.30 g (98 % d. Th.)

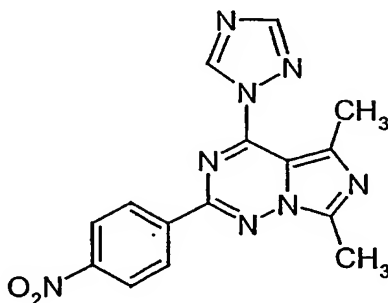
MS (ESI): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.79$ min.

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.63$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 12.43 (br. s, 1H).

Beispiel 11A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5 2.53 g (1.54 ml 16.51 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 1.57 g (5.50 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 8A in 10 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft, und der Ansatz wird 30 min bei 20°C gerührt. Anschließend werden 3.42 g (49.53 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

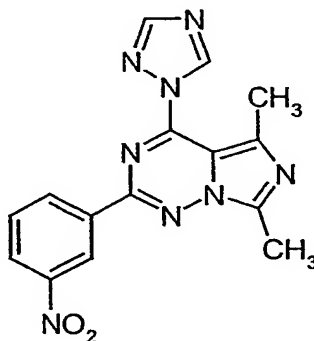
15

Ausbeute: 1.06 g (57 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺

Beispiel 12A

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

2.35 g (15.35 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 1.46 g (5.12 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 9A in 50 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft und der Ansatz wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 3.18 g (46.06 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird 3 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

10

15

Ausbeute: 0.736 g (43 % d. Th)

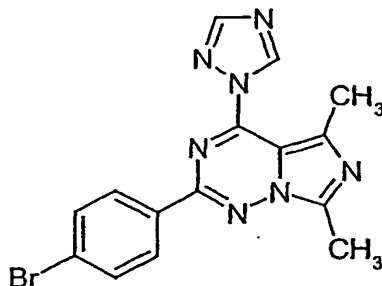
MS (ESI): $m/z = 337 (M+H)^+$

20

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.96$ min. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.86$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.73 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Beispiel 13A

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5 11.53 g (7.0 ml 75.20 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung
von 8.00 g (25.07 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]tri-
azin-4(3H)-on aus Beispiel 10A in 250 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft und
der Ansatz wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 15.58 g (225.59 mmol)
10 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird über Nacht bei 20°C gerührt. Die
Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogen-
carbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die orga-
nische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum
entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlor-
15 methan/Methanol 100:1).

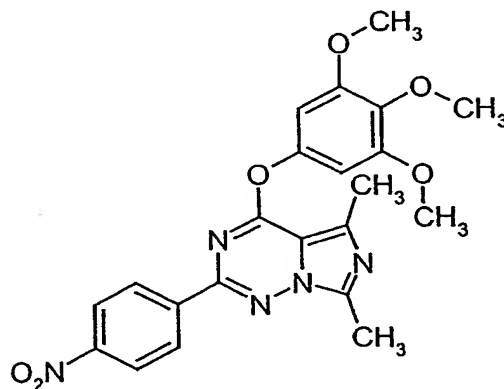
Ausbeute: 7.98 g (86 % d. Th)

MS (DCI/NH₃): m/z = 370 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, MeOH-d₄): δ = 2.89 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.46
(d, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

Beispiel 14A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



5

Eine Lösung von 40 mg (0.33 mmol) Kalium-tert.-butylat und 60 mg (0.33 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 50 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 70 mg (0.22 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 11A und erhitzt das Gemisch für 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. (Laufmittelgradient: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1).

10

Ausbeute: 76 mg (75 % d. Th.)

15

MS (ESI): $m/z = 452 (M+H)^+$

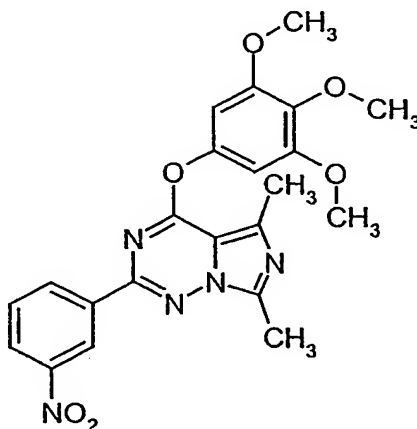
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.29$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.75$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.33 (d, 2H).

20

Beispiel 15A

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



5

Eine Lösung von 175.17 mg (1.04 mmol) Kalium-tert.-butylat und 287.53 mg (1.56 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 20 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 350 mg (1.04 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 12A und erhitzt das Gemisch für 2 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 1N Natronlauge aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Rohprodukt flash-chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:1).

15 Ausbeute: 403 mg (86 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 452 (M+H)^+$

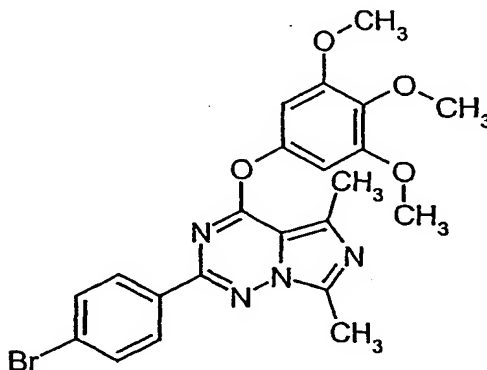
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.29$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.63 (s, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

20

Beispiel 16A

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



5

Eine Lösung von 1.82 g (16.21 mmol) Kalium-tert.-butylat und 2.99 g (16.21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 30 min gerührt. Dazu gibt man 4.0 g (10.80 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 13A und erhitzt das Gemisch für 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 1N Natronlauge aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 200:1-100:1).

15 Ausbeute: 5.20 g (99 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

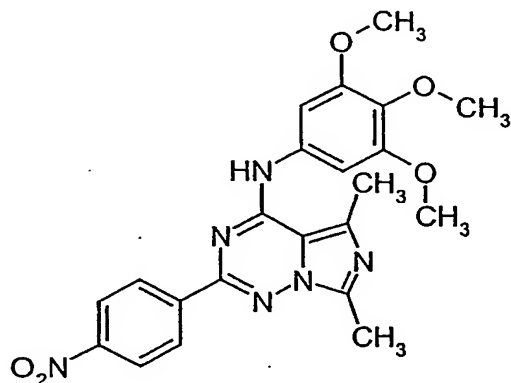
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.59$ min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.73$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

20

Beispiel 17A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin



Eine Lösung von 130 mg (0.39 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 11A in DMF wird mit 111 mg (0.58 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 80 mg (0.58 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und wieder das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit wenig Methanol ausgerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 128 mg (74 % d. Th.)

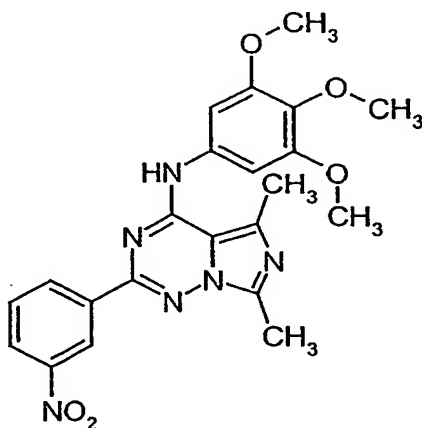
MS (ESI): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.31$ min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.13 (br. s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.52 (d, 2H).

Beispiel 18A

5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin



5

Zu einer Lösung von 350 mg (1.04 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 12A in DMF wird mit 290 mg (1.56 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 220 mg (1.56 mmol) Kaliumcarbonat
10 versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt wird mit wenig Methanol ausgerührt und abgesaugt.

15 Ausbeute: 342 mg (73 % d. Th.)

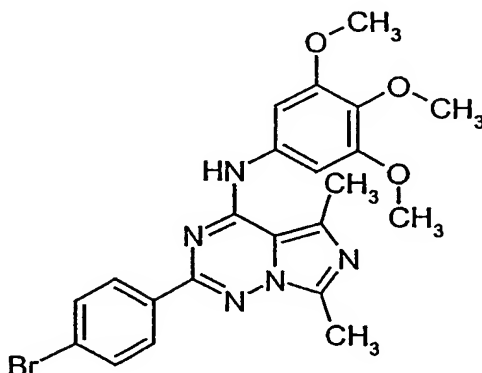
MS (ESI): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.36$ min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (br. s, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).
20

Beispiel 19A

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5

10

Eine Lösung von 4.0 g (10.80 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 13A in DMF wird mit 2.97 g (16.21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 2.24 g (16.21 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und das Toluol wieder abgezogen. Das Rohprodukt wird mit wenig Methanol ausgerührt und abgesaugt.

15

Ausbeute: 3.60 g (69 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 484 (M+H)^+$

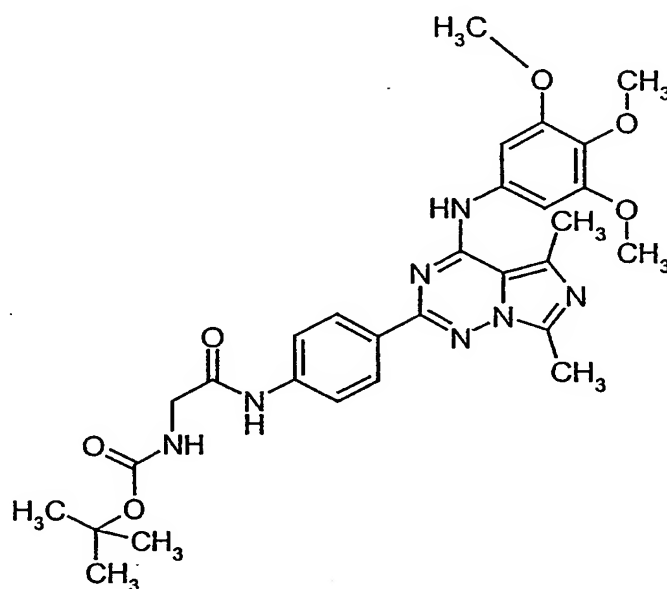
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.61$ min.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.06 (br. s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.22 (d, 2H).

Beispiel 20A

N-2-*tert*-Butoxycarbonyl-N-1-(4-{5,7-dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)glycinamid



5

Eine Lösung von 46 mg (0.26 mmol) BOC-Glycin in Dichlormethan wird mit 35 mg (0.26 mmol) HOBt und 72 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Die Mischung wird auf -20°C abgekühlt und mit 50 mg (0.26 mmol) EDC versetzt. Es wird 30 min unter Erwärmen auf RT nachgerührt. Anschließend werden bei -20°C 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin aus Beispiel 3 dazugegeben. Man lässt 24 h bei 20°C rühren. Zur vollständigen Umsetzung wird die gesamte Menge der Edukte - ausgenommen die Verbindung aus Beispiel 3 - noch mal dazugegeben und weitere 24 h verrührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird über HPLC gereinigt.

Ausbeute: 41 mg (30 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 578 (M+H)^+$

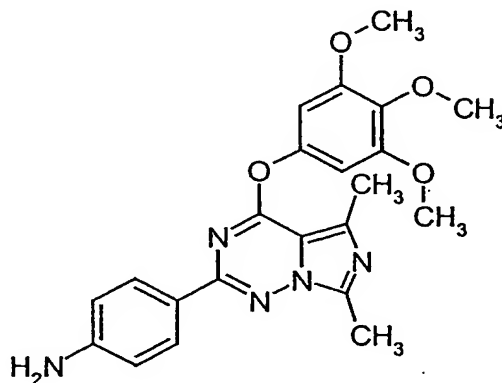
20

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin

5



Unter Argon werden 70 mg (0.17 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 14A in Methanol gelöst. Das Gemisch wird mit 20 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Bei 3 bar Wasserstoffdruck wird 5 h hydriert. Dann wird der Katalysator vom Reaktionsgemisch abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 80:1).

15 Ausbeute: 65 mg (93 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 422 (M+H)^+$

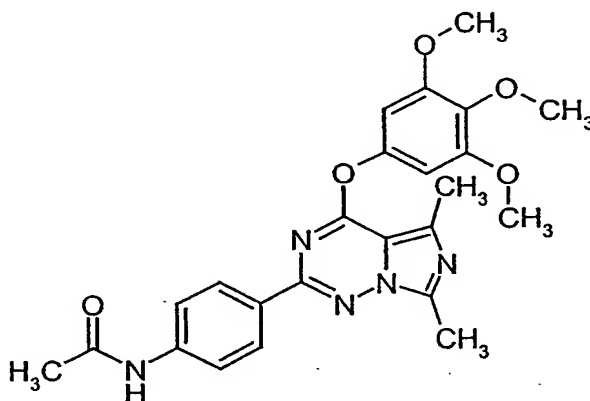
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.79 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 2.66 \text{ (s, 3H)}, 2.67 \text{ (s, 3H)}, 3.83 \text{ (s, 3H)}, 3.85 \text{ (s, 6H)}, 6.63 \text{ (d, 2H)}, 6.73 \text{ (s, 2H)}, 7.86 \text{ (d, 2H)}.$

20

Beispiel 2

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}acetamid



5

Eine Lösung von 10 mg (0.09 mmol) Essigsäure in Dichlormethan wird mit 10 mg (0.09 mmol) HOBt und 20 mg (0.21 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Die Mischung wird auf -20°C abgekühlt und mit 20 mg (0.09 mmol) EDC versetzt. Es wird 30 min nachgerührt. Anschließend werden bei -20°C 30 mg (0.07 mmol) 4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 1 dazugegeben, und der Ansatz wird 5 h bei 20°C gerührt. Dann wäscht man die Lösung mit wässriger 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1-80:1-60:1).

15

Ausbeute: 15 mg (45 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 464 (M+H)^+$

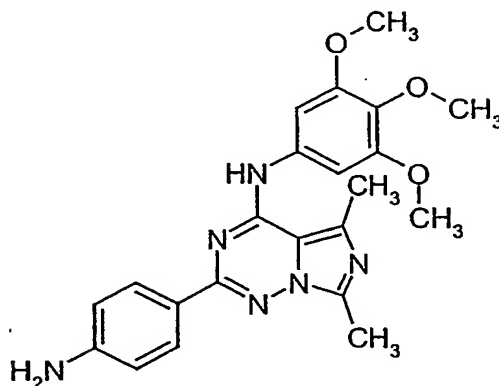
20

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.84 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 2.13 \text{ (s, 3H)}, 2.69 \text{ (s, 3H)}, 2.72 \text{ (s, 3H)}, 3.84 \text{ (s, 3H)}, 3.85 \text{ (s, 6H)}, 6.75 \text{ (s, 2H)}, 7.59 \text{ (d, 2H)}, 8.07 \text{ (d, 2H)}.$

Beispiel 3

N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5

Analog Beispiel 1 werden 620 mg (1.38 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 17A in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) hydriert.

10

Ausbeute: 290 mg (50 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 421 (M+H)^+$

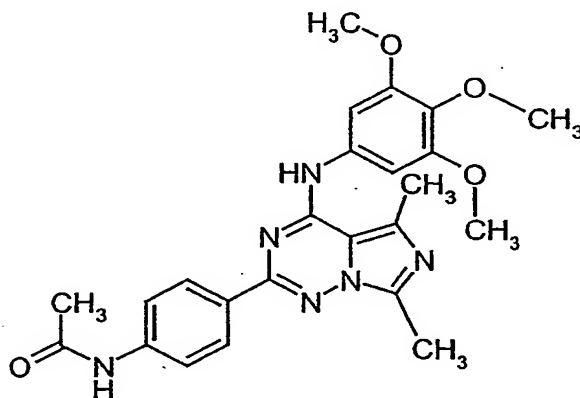
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.50$ min.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ (s, 3 H), 2.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.71 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 8.17 (d, 2H).

Beispiel 4

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)acetamid



Analog Beispiel 2 werden 14.28 mg (0.24 mmol) Essigsäure, 32.14 mg (0.24 mmol) HOBt, 72.17 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin, 45.6 mg (0.24 mmol) EDC und 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt per HPLC-Trennung.

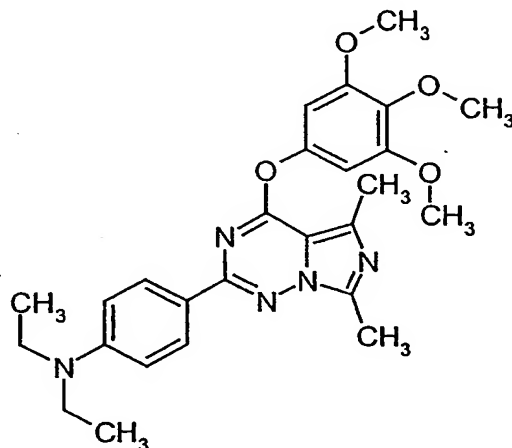
Ausbeute: 32 mg (29 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 463 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (d, 2H).

Beispiel 5

4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-N,N-diethylanilin



5

Zu einer Lösung von 40 mg (0.08 mmol) 4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 1 in Methanol werden 10 mg (0.08 mmol) Natriumcyanoborhydrid und 10 mg (0.17 mmol) Acetaldehyd gegeben und bei 20°C gerührt. Es wird nach Ablauf der Reaktionszeit mit 2N Salzsäure versetzt. Das Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit Dichlormethan gewaschen, mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt, und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und per Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 80:1 - 60:1 - 40:1 plus Tropfen NH₄OH)

10

15

Ausbeute: 4 mg (10 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 478$ ($M+H$)⁺

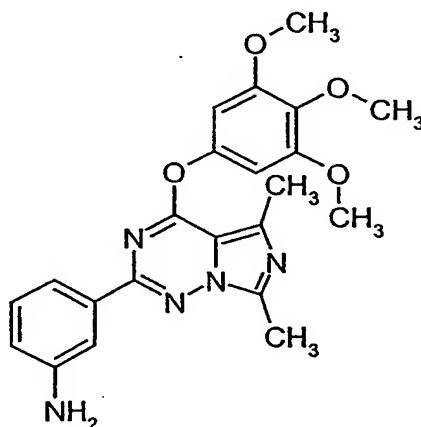
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.69$ min.

20

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.11$ (t, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.36 (q, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.61 (d, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.88 (d, 2H).

Beispiel 6

3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin



5

Analog Beispiel 1 werden 400 mg (0.89 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 15A in Gegenwart von 120 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) hydriert.

10 Ausbeute: 350 mg (94 % d. Th.)

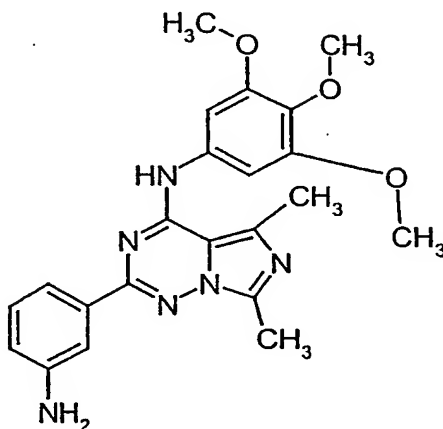
MS (ESI): $m/z = 422 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.69$ min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 5.26 (br. s, 2H), 6.63-6.72 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.15-7.22 (d, 1H), 7.35 (s, 1H).

Beispiel 7

N-[2-(3-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5.

Analog Beispiel 1 werden 340 mg (0.76 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 18A in Gegenwart von 110 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) hydriert.

10 Ausbeute: 231 mg (72 % d. Th.)

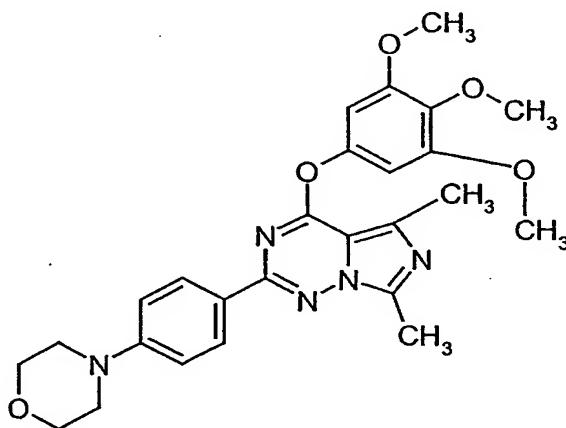
MS (ESI): $m/z = 421 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.51$ min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.54$ (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 5.21 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

Beispiel 8

5,7-Dimethyl-2-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin



5

In einem Schlenkgefäß werden 2 mg (0.004 mmol) Bis(dibenzylidenacetone)-
palladium(0) und 3 mg (0.004 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
unter Argon vorgelegt. Es wird in wenig wasserfreiem Toluol gelöst und 15 Minuten
bei 20°C nachgerührt (Lösung A).

10

In einem zweiten Schlenkrohr werden 28 mg (0.29 mmol) Natrium-tert-butyolat unter
Argon vorgelegt. Anschließend werden 100 mg (0.21 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-5,7-
dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 16A,
22 mg (0.25 mmol) Morpholin und 2 ml wasserfreies Toluol zugefügt. Lösung A
wird ebenfalls zugefügt, und das Ganze wird über Nacht bei 100°C gerührt. Dann
wird nach dem Erkalten das Gemisch über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wird
unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingedunstet und flash- chromatographisch
(Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 - 4:1 - 3:2 - 1:1) gereinigt.

15

20

Ausbeute: 65 mg (64 % d. Th.)

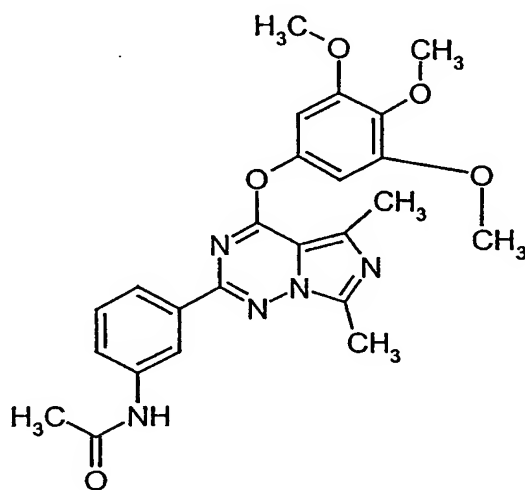
MS (ESI): m/z = 492 (M+H)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.22$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.60$ (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 7H, s bei 3.72), 3.79 (s, 6H), 6.83 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

5 **Beispiel 9**

N-{3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}acetamid



10

Analog Beispiel 2 werden 14.25 mg (0.24 mmol) Essigsäure, 32.06 mg (0.24 mmol) HOBT, 72.00 mg (0.71 mmol) 4-Methylmorpholin, 50.03 mg (0.26 mmol) EDC und 100 mg (0.24 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 6 umgesetzt.

15

Ausbeute: 100 mg (91 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 464$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

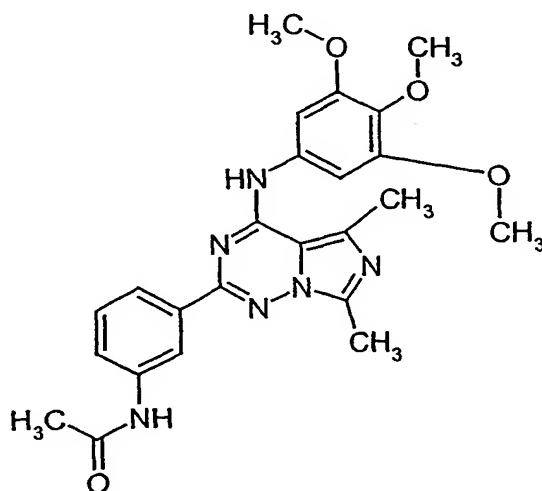
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.89$ min.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.19$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).

Beispiel 10

N-(3-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)acetamid



5

Analog Beispiel 2 werden 14 mg (0.21 mmol) Essigsäure, 31 mg (0.23 mmol) HOBt, 63 mg (0.62 mmol) 4-Methylmorpholin, 44 mg (0.23 mmol) EDC und 87 mg (0.21 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 7 umgesetzt.

10

Ausbeute: 91 mg (95 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 463 (M+H)^+$

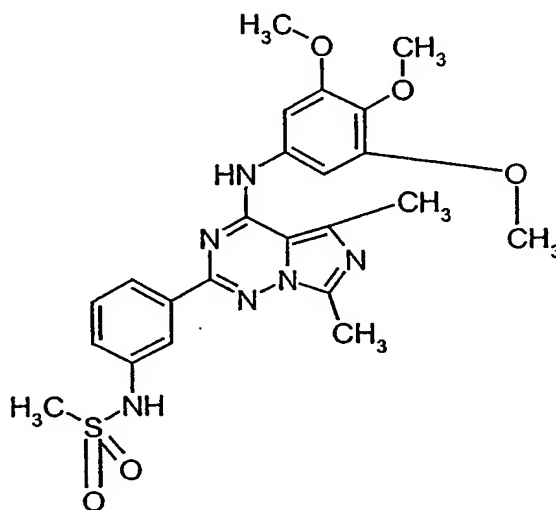
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.92 \text{ min.}$

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.06$ (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

Beispiel 11

N-(3-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)methansulfonamid



Eine Lösung von 80 mg (0.19 mmol) 3-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]anilin aus Beispiel 7, 20 mg (0.19 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 40 mg (0.38 mmol) Triethylamin in Dichlormethan wird über Nacht bei 20°C gerührt. Es wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und per HPLC gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (20 % d. Th)

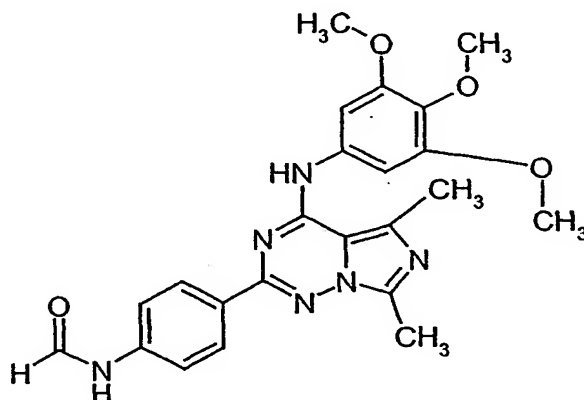
MS (ESI): $m/z = 499 (M+H)^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.87$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.59$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.26 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.83 (br. s, 1H).

Beispiel 12

4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenylformamid



5

Unter Argon werden 16 mg (0.24 mmol) Imidazol, 48 mg (0.48 mmol) Triethylamin und 11 mg (0.24 mmol) Ameisensäure in 4 ml Dichlormethan vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 30 mg (0.24 mmol) Oxalsäuredichlorid in Dichlormethan versetzt. Man lässt auf 20°C erwärmen und gibt anschließend 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 dazu. Es wird über Nacht gerührt und dann mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und flashchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100:1) gereinigt.

15

(vgl. T. Kitagawa et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 42 (9), 1994, 1931-1934)

Ausbeute: 56 mg (53 % d. Th)

20

MS (ESI): $m/z = 449 (M+H)^+$

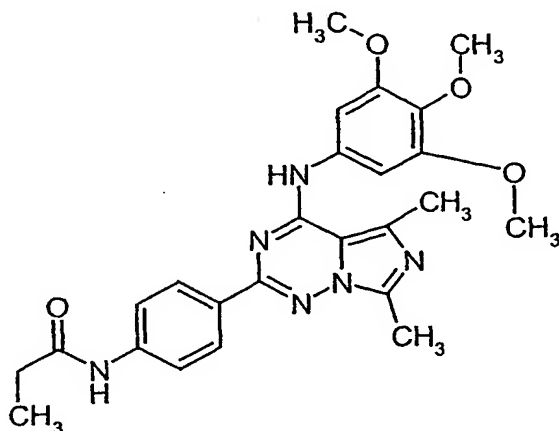
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.76$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); 3.82 (s, 6H), 7.29 (s, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.36 (br. s, 1H).

Beispiel 13

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)propanamid

5



10 Analog Beispiel 2 werden 13 mg (0.17 mmol) Propionsäure, 23 mg (0.17 mmol) HOBT, 47 mg (0.46 mmol) 4-Methylmorpholin, 33 mg (0.17 mmol) EDC und 65 mg (0.21 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 45 mg (61 % d. Th)

15 MS (ESI): $m/z = 477 (M+H)^+$

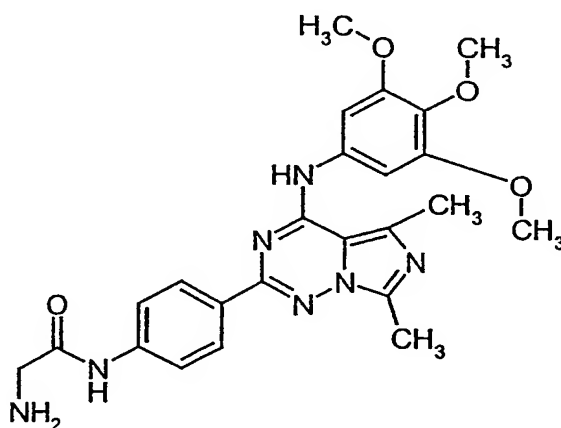
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.10$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.09$ (t, 3H), 2.34 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.31 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.69 (br. s, 1H), 10.0 (br. s, 1H).

20

Beispiel 14

N¹-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl}phenyl)glycinamid



5

Zu einer Lösung von 40 mg (0.07 mmol) aus Beispiel 20A in 5 ml Dichlormethan tropft man 740 mg (6.49 mmol) Trifluoressigsäure und lässt 6 h bei 20°C rühren. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand am Hochvakuum getrocknet und per HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 27 mg (81 % d. Th)

MS (ESI): $m/z = 478 (M+H)^+$

15

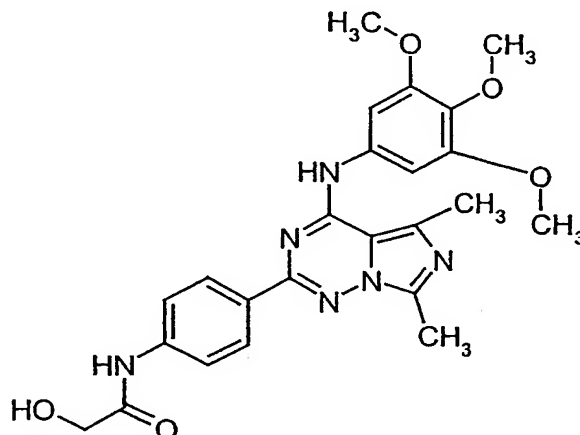
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.58$ min.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 7.30 (s, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.31 (d, 2H).

Beispiel 15

N-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)-2-hydroxyacetamid

5



Eine Lösung von werden 50 mg (0.12 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethyl-
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 in
10 DMF wird mit 18 mg (0.24 mmol) Glycolsäure, 90 mg (0.24 mmol) HATU und 46
mg (0.24 mmol) EDC versetzt. Es wird über Nacht bei 20°C gerührt. Das Lösungs-
mittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand per HPLC ge-
reinigt.

15 Ausbeute: 25 mg (44 % d. Th)

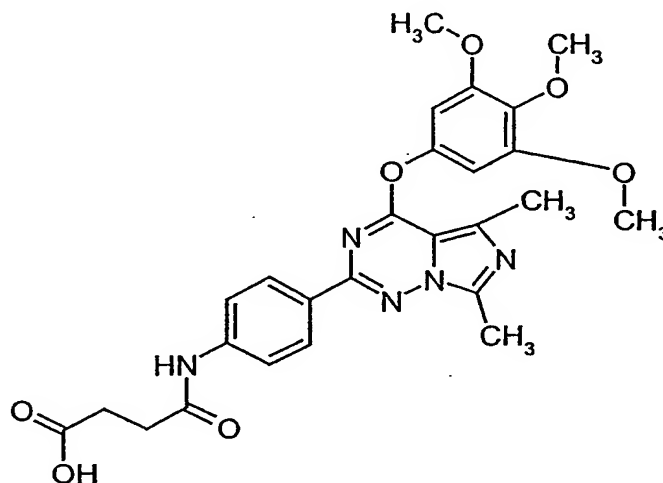
MS (ESI): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.76$ min.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s,
20 6H), 4.20 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.29 (d, 2H).

Beispiel 16

4-({4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}amino)-4-oxobutansäure



5

Eine Lösung von 100 mg (0.24 mmol) N-[2-(4-Aminophenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin aus Beispiel 3 und 77 mg (0.76 mmol) Dihydro-2,5-furandion in Dichlormethan gelöst wird 16 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wird bis zur Trockene eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch mit Eluent Dichlormethan/Methanol gereinigt.

10

Ausbeute: 127 mg (quant.)

15 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.59$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 522$ [M+H]⁺

MS (ESI⁻): $m/z = 520$ [M-H]⁻

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.46$ - 2.61 (m, 4H, unter DMSO-Signal), 2.62 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.86 (s, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.22 (s, 1H), 12.23 (br. s, 1H).

20

Beispiel 17

5,7-Dimethyl-2-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

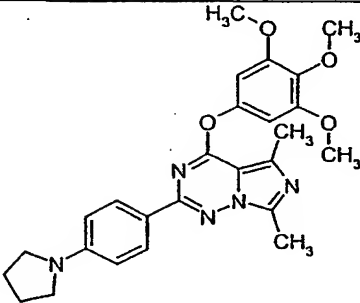
5 **Beispiel 18**

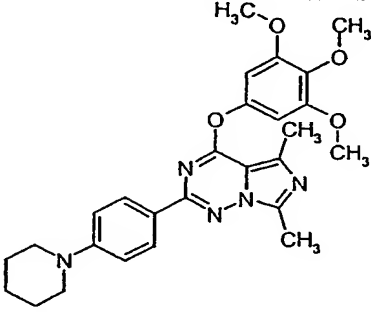
5,7-Dimethyl-2-[4-(1-piperidiny)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

Allgemeine Herstellungsvorschrift für die Verbindungen der Beispiele 17 und 18:

10 1 eq. der Verbindung aus Beispiel 16A wird mit 1.2 eq. Amin, 1.4 eq. Natrium-tert-butylat, 0.02 eq. BINAP und 0.02 eq. Bis(dibenzylidenaceton)palladium in Xylol suspendiert. Das Gemisch wird 16 h bei 140°C gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und wiederum bis zur Trockene im Vakuum eingengt. Das Produkt wird per HPLC gereinigt.

15

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
17		100 mg (0.21 mmol) 16A, 17.3 mg (0.25 mmol) Pyrrolidin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien (s. o.).	22 mg 23 % d. Th.	MS (ESI): m/z = 476 [M+H] ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.73 min. ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): 1.91-2.20 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.57 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.88 (d, 2H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
18		100 mg (0.21 mmol) 16A, 21.1 mg (0.25 mmol) Piperidin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien (s. o.).	18 mg 18 % d. Th.	MS (ESI): m/z = 490 [M+H] ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.02 min. ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): 1.52-1.64 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.83 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

Beispiel 19

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}propanamid

5

Beispiel 20

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}cyclopropancarboxamid

10

Beispiel 21

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}cyclopentancarboxamid

Beispiel 22

15

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}-2-hydroxypropanamid

Beispiel 23

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-2-furancarboxamid

5 **Beispiel 24**

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-3-furancarboxamid

Beispiel 2510

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamid

Beispiel 2615

N¹-(4-{5,7-Dimethyl-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl}phenyl)-β-alaninamid

Beispiel 2720

N¹-(4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl)-N²,N²-dimethylglycinamid

Beispiel 28

N-{4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-phenyl}-2-(4-methyl-1-piperazinyl)acetamid

25

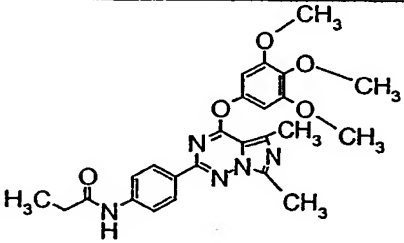
Allgemeine Synthesevorschrift für die Verbindungen der Beispiele 19 bis 28:

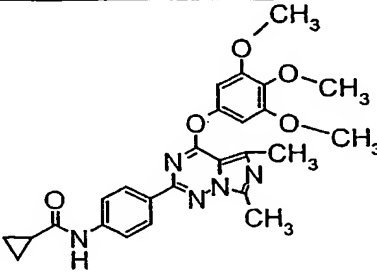
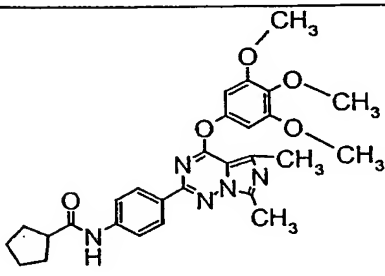
30

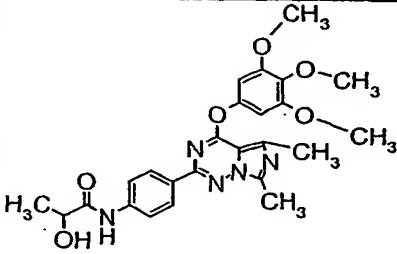
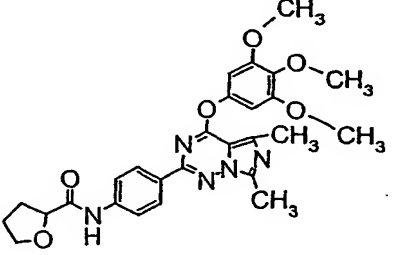
1 eq. von Verbindungen aus Beispiel 1 bzw. 3 wird mit 1.2 eq. Säure, 1.2 HATU, 1.2 eq EDC x HCl in Dichlormethan gelöst und 16 h bei RT gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und die Lösung wiederum bis zur Trockene im Vakuum eingeengt. Der Produkt wird per HPLC gereinigt.

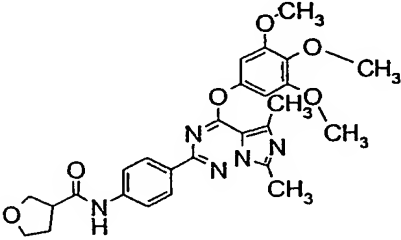
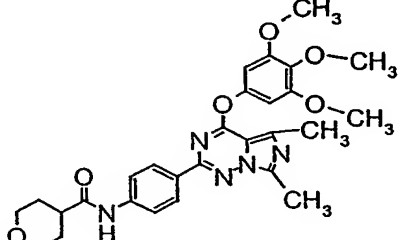
Die Verbindung aus Beispiel 26 wird nach Reinigung in Dichlormethan gelöst und mit 10 eq. Trifluoressigsäure versetzt. Dann wird 6 h bei RT gerührt, im Anschluss wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt per HPLC gereinigt.

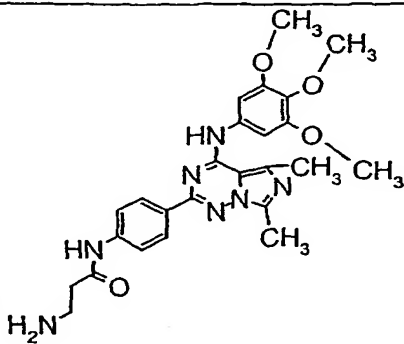
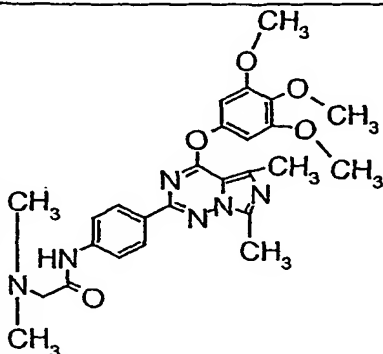
5

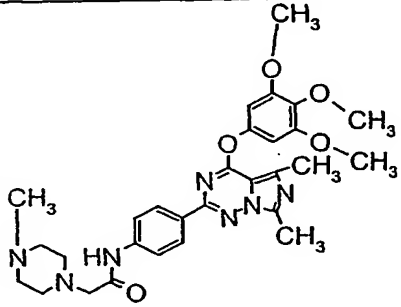
Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
19		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 21.1 mg (0.28 mmol) Propionsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	53 mg 47 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 478 [M+H] ⁺ , MS (ESI): m/z = 476 [M-H]. HPLC (Methode 1): R _t = 3.98 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 1.26 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
20		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 24.5 mg (0.28 mmol) Cyclopropan-carbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	38 mg 33 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 490 [M+H] ⁺ , MS (ESI): m/z = 488 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 4.06 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 0.84-0.91 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).
21		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 32.5 mg (0.28 mmol) Cyclopentan-carbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	44 mg 36 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 518 [M+H] ⁺ , MS (ESI): m/z = 516 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 4.33 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 1.51-2.01 (m, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
22		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 25.7 mg (0.28 mmol) (+/-)-2-Hydroxypropansäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	44 mg 38 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 494 [M+H] ⁺ , MS (ESI ⁻): m/z = 492 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 3.77 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 1.56 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.42 (q, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.56 (s, 1H).
23		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 33.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro-2-furancarbonsäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	81 mg 66 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 520 [M+H] ⁺ , MS (ESI ⁻): m/z = 518 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 4.03 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 1.88-2.04 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.93-4.12 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.57 (s, 1H).

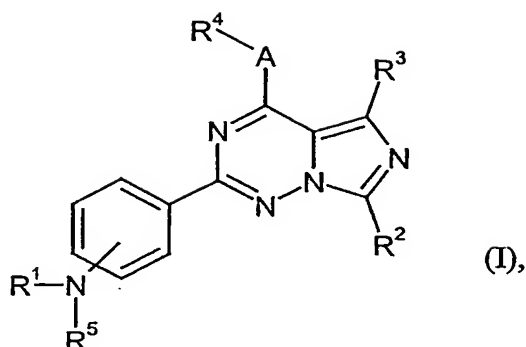
Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
24		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 33.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro-3-furancarbon-säure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	57 mg 46 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 520 [M+H] ⁺ , MS (ESI): m/z = 518 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 4.89 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 2.28 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.82-4.12 (m, 13H, s bei 3.87 und 3.91), 6.61 (s, 2H), 7.56 (m, 3H), 8.13 (d, 2H).
25		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 37.1 mg (0.28 mmol) Tetrahydro-pyran-carbon-säure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	40 mg 32 % d. Th.	LC-MS (Methode 3): MS (ESI ⁺): m/z = 534 [M+H] ⁺ , MS (ESI): m/z = 532 [M-H] ⁻ . HPLC (Methode 1): R _t = 3.93 min. ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 1.81-2.01 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
26		94 mg (0.22 mmol) Bsp.3, 84.6 mg (0.45 mmol) N-(tert-Butoxy- carbonyl)-β-alanin, 170 mg (0.45 mmol) HATU, 85.7 mg (0.45 mmol) EDC x HCl, 800 µl (10.4 mmol) Trifluoressigsäure	24 mg 22 % d. Th.	MS (ESI): m/z = 492 (M+H) ⁺ , HPLC (Methode 1): R _t = 3.61 min., ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 2.58- 2.65 (m, 5H, s bei 2.61), 2.70 (s, 3H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.28 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.21 (d, 2H).
27		100 mg (0.24 mmol) Bsp.1, 29.4 mg (0.28 mmol) N,N-Dimethyl- glycin und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	12 mg 10 % d. Th.	MS (ESI): m/z = 507 (M+H) ⁺ , HPLC (Methode 1): R _t = 3.63 min., ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 10.74 (s, 1H).

Bei- spiel	Struktur	Ansatz	Aus- beute	Analytik
28		100 mg (0.21 mmol) Bsp. 1, 45.0 mg (0.28 mmol) (4-Methyl-1-piperazinyl)-ethansäure und äquimolare Mengen der übrigen Reagenzien.	61 mg 46 % d. Th.	MS (ESI): $m/z = 562$ $[M+H]^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 3.59$ min. 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.45 (s, 3H), 2.67-2.81 (m, 14H, s bei 2.73 und 2.76), 3.19 (d, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 9.13 (s, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^5 Wasserstoff, Formyl, C_1 - C_6 -Alkyl, (C_1 - C_6 -Alkyl)carbonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, (C_3 - C_8 -Cycloalkyl)carbonyl oder (3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkylamino und ein mit bis zu 3 C_1 - C_3 -Alkyl-Substituenten substituiertes 3 bis 8-gliedriges Heterocyclyl - substituiert sein kann

oder

R^1 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino - substituiert sein kann

R^2 C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

R^3 Methyl,

5 A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

10 R^4 C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 Substituenten - unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁶R⁷ - substituiert sein kann,

15 worin

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl stehen,

20 bedeuten,

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

25

R^1 Wasserstoff,

30

R^5 Wasserstoff, (C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocycl)carbonyl oder (C₁-C₃-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

5 A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

10 R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Reihe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert sein kann, bedeutet

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

15 3. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Ansprüchen 1 und 2, in welcher

R¹ Wasserstoff,

20 R⁵ Wasserstoff, (C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl, (4 bis 6-gliedriges Heterocycl)carbonyl oder (C₁-C₃-Alkyl)carbonyl, wobei Alkylcarbonyl mit Hydroxy oder Amino monosubstituiert sein kann,

R² C₁-C₆-Alkyl,

25 R³ Methyl,

A ein Sauerstoffatom oder NH,

und

30

R^4 Phenyl, das mit 1 bis 3 (C_1 - C_6)-Alkoxy-Resten substituiert sein kann, bedeutet, und

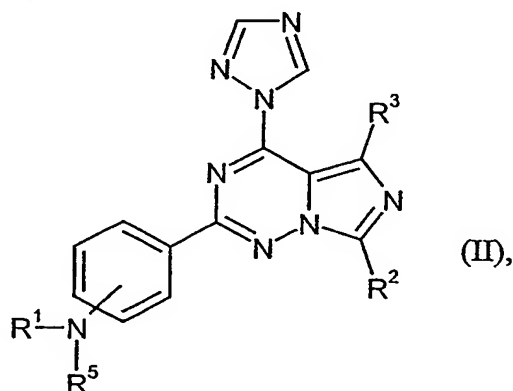
und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

5

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel

10

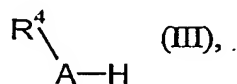


in welcher

R^1 , R^5 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15

mit Verbindungen der Formel



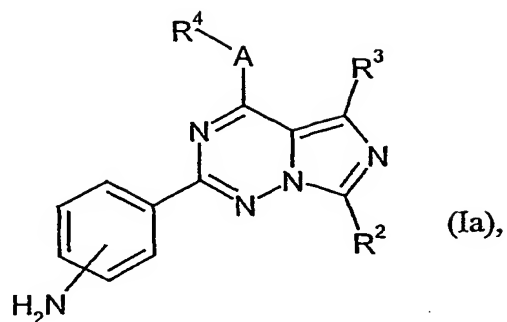
20

in welcher

R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

oder

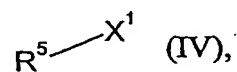
[B] Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel

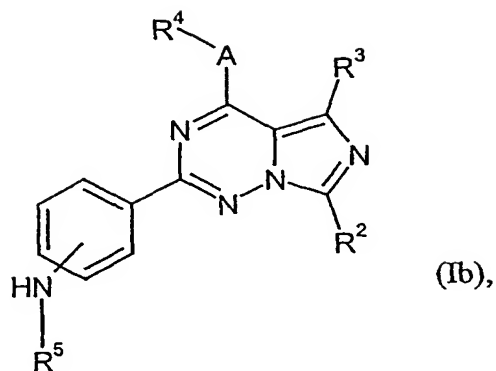


in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel



in welcher

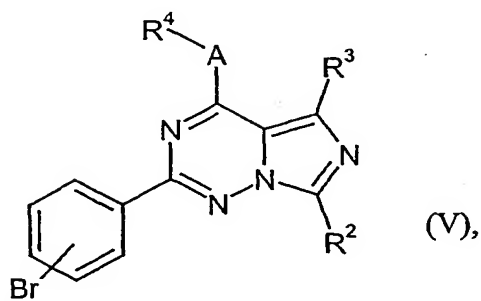
5

R^5 , R^2 , R^3 , R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

oder

10

[C] Verbindungen der Formel

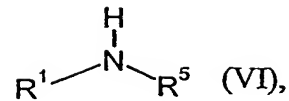


in welcher

15

R^2 , R^3 , R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

und gegebenenfalls die aus [A], [B] oder [C] resultierenden Verbindungen (I) mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

10 5. Erfindungsgemäße Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

20 7. Verwendung Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.

8. Verwendung der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und psychiatrischen Erkrankungen.

25 9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.

30 10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die psychiatrische Erkrankung die Schizophrenie ist.

11. Verfahren zur Bekämpfung von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.
13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die psychiatrische Erkrankung die Schizophrenie ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 03/06661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 //(C07D487/04,253:00,235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 000693 A (ERGUEDEN JENS KERIM ; FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 3 January 2003 (2003-01-03) the whole document ---	1-13
P, X	WO 03 000269 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ; FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 3 January 2003 (2003-01-03) the whole document ---	1-13
A	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) the whole document ---	1-13
A	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ; HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) claims 1-11 --- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP 03/06661

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 941 785 A (CLARKE ROBERT WILLIAM ET AL) 2 March 1976 (1976-03-02) cited in the application page 1, left-hand column, line 14 -page 1, left-hand column, line 52	1-13
A	MOLINA P ET AL: "FUSED IMIDAZOLES: A NOVEL SYNTHESIS OF IMIDAZOÄ1,2-BÜÄ1,2,4ÜTRIAZOLE AND IMIDAZOÄ5,1-FÜÄ1,2,4ÜTRIAZINE DERIVATIVES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, no. 11, November 1989 (1989-11), pages 843-847, XP001094012 ISSN: 0039-7881 page 843, left-hand column, paragraph 3 page 843, right-hand column - paragraph 3 page 845; example 10	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 03/06661

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03000693	A	03-01-2003	DE	10130167 A1	02-01-2003
			WO	03000693 A1	03-01-2003
WO 03000269	A	03-01-2003	DE	10130151 A1	02-01-2003
			WO	03000269 A2	03-01-2003
EP 1092719	A	18-04-2001	AT	241628 T	15-06-2003
			BR	0004779 A	29-05-2001
			CA	2323008 A1	11-04-2001
			DE	60002969 D1	03-07-2003
			DK	1092719 T3	25-08-2003
			EP	1092719 A2	18-04-2001
			JP	2001151778 A	05-06-2001
			US	6503908 B1	07-01-2003
WO 9924433	A	20-05-1999	DE	19750085 A1	20-05-1999
			DE	19812462 A1	30-09-1999
			DE	19840289 A1	09-03-2000
			AT	213246 T	15-02-2002
			AU	738675 B2	20-09-2001
			AU	1558799 A	31-05-1999
			BG	104406 A	31-08-2001
			BR	9812785 A	10-10-2000
			CA	2309332 A1	20-05-1999
			CA	2395558 A1	20-05-1999
			CN	1278822 T	03-01-2001
			DE	19881732 C1	31-01-2002
			DE	19881732 D2	24-08-2000
			DE	59803108 D1	21-03-2002
			DK	1049695 T3	13-05-2002
			DK	200000766 A	09-05-2000
			EE	200000291 A	15-06-2001
			WO	9924433 A1	20-05-1999
			EP	1174431 A2	23-01-2002
			EP	1049695 A1	08-11-2000
			ES	2172945 T3	01-10-2002
			FI	20001086 A	09-05-2000
			GB	2346877 A , B	23-08-2000
			HR	20000292 A1	30-04-2001
			HU	0100394 A2	28-09-2001
			JP	3356428 B2	16-12-2002
			JP	2001522851 T	20-11-2001
			JP	2002348290 A	04-12-2002
			LU	90561 A1	01-12-2000
			NO	20002444 A	11-05-2000
			NO	20021714 A	11-05-2000
			NZ	504436 A	31-08-2001
			PL	340400 A1	29-01-2001
			PT	1049695 T	31-07-2002
			SE	0001745 A	11-05-2000
			SI	1049695 T1	30-06-2002
			SK	7092000 A3	12-03-2001
			TR	200001338 T2	21-08-2000
			TW	513431 B	11-12-2002
			US	6362178 B1	26-03-2002
			US	6566360 B1	20-05-2003
			ZA	9810297 A	20-05-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06661

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3941785	A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
			AT 336029 B	12-04-1977
			AT 2374 A	15-08-1976
			AU 474078 B2	15-07-1976
			AU 6377473 A	19-06-1975
			BE 809369 A1	03-07-1974
			CA 1005057 A1	08-02-1977
			CH 618170 A5	15-07-1980
			DE 2364076 A1	18-07-1974
			ES 422001 A1	01-08-1976
			FI 57260 B	31-03-1980
			FI 793137 A	10-10-1979
			FR 2213058 A1	02-08-1974
			IE 38681 B1	10-05-1978
			IL 43872 A	31-01-1979
			JP 49095994 A	11-09-1974
			LU 69099 A1	02-04-1974
			NL 7400095 A	08-07-1974
			NO 140301 B	30-04-1979
			SE 408179 B	21-05-1979
			ZA 7309534 A	27-11-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 03/06661

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/53 //(C07D487/04,253:00,235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03 000693 A (ERGUEDEN JENS KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 3. Januar 2003 (2003-01-03) das ganze Dokument	1-13
P,X	WO 03 000269 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 3. Januar 2003 (2003-01-03) das ganze Dokument	1-13
A	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18. April 2001 (2001-04-18) das ganze Dokument	1-13
A	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Ansprüche 1-11	1-13
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goss, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 941 785 A (CLARKE ROBERT WILLIAM ET AL) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, linke Spalte, Zeile 14 -Seite 1, linke Spalte, Zeile 52 ---	1-13
A	MOLINA P ET AL: "FUSED IMIDAZOLES: A NOVEL SYNTHESIS OF IMIDAZOÄ1,2-BÜÄ1,2,4ÜTRIAZOLE AND IMIDAZOÄ5,1-FÜÄ1,2,4ÜTRIAZINE DERIVATIVES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, Nr. 11, November 1989 (1989-11), Seiten 843-847, XP001094012 ISSN: 0039-7881 Seite 843, linke Spalte, Absatz 3 Seite 843, rechte Spalte - Absatz 3 Seite 845; Beispiel 10 -----	1-13

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 03/06661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03000693	A	03-01-2003	DE 10130167 A1	02-01-2003
			WO 03000693 A1	03-01-2003
WO 03000269	A	03-01-2003	DE 10130151 A1	02-01-2003
			WO 03000269 A2	03-01-2003
EP 1092719	A	18-04-2001	AT 241628 T	15-06-2003
			BR 0004779 A	29-05-2001
			CA 2323008 A1	11-04-2001
			DE 60002969 D1	03-07-2003
			DK 1092719 T3	25-08-2003
			EP 1092719 A2	18-04-2001
			JP 2001151778 A	05-06-2001
			US 6503908 B1	07-01-2003
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
			DE 19812462 A1	30-09-1999
			DE 19840289 A1	09-03-2000
			AT 213246 T	15-02-2002
			AU 738675 B2	20-09-2001
			AU 1558799 A	31-05-1999
			BG 104406 A	31-08-2001
			BR 9812785 A	10-10-2000
			CA 2309332 A1	20-05-1999
			CA 2395558 A1	20-05-1999
			CN 1278822 T	03-01-2001
			DE 19881732 C1	31-01-2002
			DE 19881732 D2	24-08-2000
			DE 59803108 D1	21-03-2002
			DK 1049695 T3	13-05-2002
			DK 200000766 A	09-05-2000
			EE 200000291 A	15-06-2001
			WO 9924433 A1	20-05-1999
			EP 1174431 A2	23-01-2002
			EP 1049695 A1	08-11-2000
			ES 2172945 T3	01-10-2002
			FI 20001086 A	09-05-2000
			GB 2346877 A , B	23-08-2000
			HR 20000292 A1	30-04-2001
			HU 0100394 A2	28-09-2001
			JP 3356428 B2	16-12-2002
			JP 2001522851 T	20-11-2001
			JP 2002348290 A	04-12-2002
			LU 90561 A1	01-12-2000
			NO 20002444 A	11-05-2000
			NO 20021714 A	11-05-2000
			NZ 504436 A	31-08-2001
			PL 340400 A1	29-01-2001
			PT 1049695 T	31-07-2002
			SE 0001745 A	11-05-2000
			SI 1049695 T1	30-06-2002
			SK 7092000 A3	12-03-2001
			TR 200001338 T2	21-08-2000
			TW 513431 B	11-12-2002
			US 6362178 B1	26-03-2002
			US 6566360 B1	20-05-2003
			ZA 9810297 A	20-05-1999

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

P 03/06661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3941785 A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
		AT 336029 B	12-04-1977
		AT 2374 A	15-08-1976
		AU 474078 B2	15-07-1976
		AU 6377473 A	19-06-1975
		BE 809369 A1	03-07-1974
		CA 1005057 A1	08-02-1977
		CH 618170 A5	15-07-1980
		DE 2364076 A1	18-07-1974
		ES 422001 A1	01-08-1976
		FI 57260 B	31-03-1980
		FI 793137 A	10-10-1979
		FR 2213058 A1	02-08-1974
		IE 38681 B1	10-05-1978
		IL 43872 A	31-01-1979
		JP 49095994 A	11-09-1974
		LU 69099 A1	02-04-1974
		NL 7400095 A	08-07-1974
		NO 140301 B	30-04-1979
		SE 408179 B	21-05-1979
		ZA 7309534 A	27-11-1974